

La recherche technologique, un enjeu pour les biothérapies et leur bioproduction

Par Patrick CHATON, Bernard MAILLÈRE et François JACQ⁽¹⁾
CEA

Le génie génétique et l'ingénierie moléculaire et cellulaire ont été à l'origine des premiers biomédicaments – médicaments produits par des cellules vivantes, objets considérablement plus complexes que les petites molécules organiques synthétisées par voie chimique – qui viennent compléter utilement l'offre thérapeutique. Les enjeux autour de ces biomédicaments sont nombreux avec des aspects liés à leur sécurité et leur efficacité qui sont évalués lors des phases cliniques. Mais une autre dimension ne doit pas être négligée, celle de l'apport de la recherche technologique (RT) qui permet de trouver de nouvelles biomolécules et d'accompagner leurs processus de développement et d'industrialisation pour permettre leur accès au plus grand nombre. Les organismes de RT constituent ainsi des acteurs incontournables dans l'écosystème d'innovation sur une problématique porteuse d'enjeux de souveraineté.

L'importance de la recherche technologique en soutien de l'action publique en bioproduction

Parmi les ruptures permettant d'envisager une transition vers une médecine du futur centrée sur le patient (Syrota et Charmeil, 2017)⁽²⁾, les biothérapies apportent des solutions thérapeutiques ciblées par rapport aux applications diverses : oncologie, maladies neuro-dégénératives, infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, ou encore maladies rares... Près de la moitié des traitements en cours de développement sont des biomédicaments. Ce marché représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019, soit environ 240 Mds€, et devrait atteindre 320 Mds€ d'ici 2025. Les coûts élevés de production des biothérapies (jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros par patient) questionnent cependant la soutenabilité financière de leur mise à disposition pour le plus grand nombre. Au-delà, la France dépend aujourd'hui à 95 % des importations pour les biothérapies.

Pour faire face aux enjeux de souveraineté sanitaire, de soutenabilité du système de soin, et d'impact économique, différents leviers ont été identifiés sous

l'impulsion du gouvernement notamment dans le cadre du comité stratégique de filière « Industries et technologies pour la santé » et de la stratégie nationale d'accélération. Les aspects technologiques y sont identifiés notamment pour l'amélioration qu'ils peuvent apporter sur le choix des biomédicaments, leur qualité et les rendements et coûts associés de la bioproduction. La recherche technologique (RT) constitue un atout indispensable pour répondre à ces enjeux industriels, de même qu'à des problématiques plus larges de renforcement de l'innovation, de coordination au sein de la filière de bioproduction, de création de *start-up* et de formation du personnel.

Les spécificités des biothérapies et de leur bioproduction sont au cœur d'enjeux pour lesquels l'apport de la recherche technologique est déterminant

Avant les années 1990, la grande majorité des médicaments était constituée de petites molécules organiques synthétisées par voie chimique. L'avènement du génie génétique et de l'ingénierie moléculaire et cellulaire dans les années 1980 a été à l'origine des premiers biomédicaments, c'est à dire de médicaments produits par des cellules vivantes (bactéries, levures, lignées cellulaires) le plus souvent génétiquement modifiées. Cette nouvelle voie de production permet de produire des objets considérablement plus complexes que de petites molécules organiques.

⁽¹⁾ Les auteurs souhaitent remercier Alexis Bemelmans, Jean-Marc Dinten, Philippe Hantraye, Christophe Junot, Sophie Morales, Fabrice Navarro et Stéphanie Simon pour leur relecture attentive et leurs avis d'experts.

⁽²⁾ YROTA A. & CHARMEIL O. (2017), « 5 propositions pour la médecine du futur - Un enjeu majeur pour la France », Rapport du Pr. André Syrota et d'Olivier Charmeil - 26 avril 2017 : <https://dg.dk/wp-content/uploads/2017/04/M%C3%A9decine-du-Futur.pdf>

Ces objets biologiques comprennent principalement des protéines, des vecteurs viraux, des cellules et des tissus. Selon leur nature, leur taille est de dix fois à dix millions de fois celle d'une molécule organique. Leur structure tridimensionnelle est beaucoup plus diversifiée. Le principal intérêt des biomédicaments est leur sélectivité pour des cibles définies dans le corps, ce qui permet de disposer de thérapies ciblées et efficaces.

Une culture de cellules produisant un biomédicament est composée d'une multitude de cellules qui, chacune, produit le biomédicament. Ce système biologique où chaque élément est en soi une usine miniature qui interagit avec les autres cellules et réagit différemment aux conditions de culture, est intrinsèquement une source d'hétérogénéité en matière de qualité et de rendement. L'enjeu principal de la biothérapie et de la bioproduction est donc de maîtriser tous les éléments (cellules, vecteurs, milieux) à toutes les étapes de fabrication (ensemencement, conditions de culture, clarification, purification et contrôle qualité) afin de disposer de produits les plus homogènes possibles et fabriqués avec des rendements reproductibles et suffisants pour minimiser le coût de production.

De cet enjeu découlent de multiples défis technologiques qui doivent prendre en compte la contrainte technique de produire de façon reproductible et contrôlée des objets complexes par un système vivant, mais aussi la contrainte réglementaire liée aux pratiques de fabrication.

La recherche peut être disruptive ; ainsi le volume de séquençage de l'ADN a effectué en vingt ans plus de progrès que la puissance de calcul des ordinateurs. Cependant, la RT incrémentale ne doit pas être négligée car elle a permis, par exemple, de progressivement augmenter les rendements de production des anticorps. Ces besoins en RT sont très différents d'un biomédicament à un autre. D'ores et déjà, les rendements de production des anticorps peuvent être élevés ; limités *de facto* par la vitesse de réplication cellulaire, ils seront probablement plus difficiles à augmenter que ceux des vecteurs viraux de thérapie génique ou des produits issus de thérapie cellulaire. Des besoins communs aux différentes biothérapies existent également, par exemple, en matière d'outils de suivi de culture ou d'évaluation de la qualité des

produits finis. Les biothérapies et leur bioproduction constituent donc des domaines d'application extrêmement variés pour les nouvelles technologies.

La recherche technologique en bioproduction, un élément clé de l'écosystème d'innovation pour assurer le continuum depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'industrialisation

La RT se focalise sur la découverte de nouveaux produits et la mise au point de nouveaux appareils ou de nouvelles techniques qui sont très souvent issus de travaux pionniers en recherche fondamentale (RF). Dans le cadre de la bioproduction et des biothérapies, la RT contribue au passage d'un produit actif depuis sa découverte jusqu'à son industrialisation. Elle est majoritairement assurée par les Research and Technology Organization (RTO) qui assurent ce lien opérationnel entre la RF et l'écosystème industriel, nécessaire pour réussir la transformation de l'idée au produit. En tant qu'organismes de recherche, les RTO sont étroitement liés à la RF (mécanistique, nouvelles cibles) mais, de par leur mission d'apport au tissu industriel, ils interagissent aussi avec les sociétés de services (CRO - Contract Research Organization) et les manufacturiers (CDMO - Contract Development Manufacturing Organization). Leur nature pluridisciplinaire leur permet d'intervenir sur l'ensemble des étapes de l'industrialisation. Le CEA, par exemple, dispose d'équipes en sciences du vivant, en sciences de la matière, en sciences numériques et dans les technologies des microsystèmes, ce qui lui permet d'avoir une vision systémique et intégrée de la mise au point des biothérapies jusqu'à leur bioproduction.

À l'international, la dynamique est importante. Les publications relatives à la thématique « technologies pour la bioproduction » sont en forte augmentation (+ 64 %) sur la période 2000-2021, notamment à partir de 2007. Les acteurs majeurs mènent leurs recherches essentiellement aux États-Unis et en Chine. En Europe, le *leadership* est assuré par l'Allemagne (Fraunhofer) et le Royaume-Uni (Imperial College).

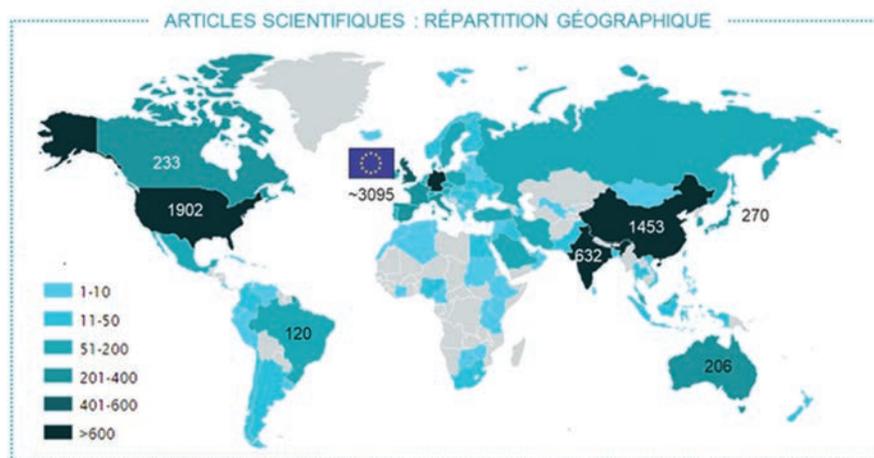


Figure 1 : nombre de publications par pays, représentatif de leur activité R&D.

La dynamique portée par le programme France 2030 a l'ambition de positionner notre pays au premier plan en apportant aux acteurs de la bioproduction un soutien fort pour favoriser l'innovation dans la filière. La stratégie d'accélération associée constitue un levier important de structuration, d'innovation et de développement. Mentionnons par exemple le projet de recherche et développement structurant pour la compétitivité (PSPC) Calipso, projet de monitoring des bioréacteurs en temps réel répondant à des besoins exprimés par les grands groupes pharmaceutiques. Les acteurs s'organisent et la RT tient un rôle majeur dans l'écosystème. Grâce à ses différentes implantations nationales, le CEA interagit régulièrement avec les pôles de compétitivité pour construire des projets collaboratifs. Il est impliqué dans la gouvernance de MEDICEN, Lyonbiopôle, EuroBiomed et enfin MINALOGIC sur l'apport spécifique des micro-technologies issues du monde du silicium au profit de la bioproduction. Son apport en tant que RTO national se concrétise notamment par son implication dans l'alliance France Biolead et le co-pilotage avec l'Inserm du programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » pour coordonner la RT des acteurs publics en soutien de la filière.

Une dynamique enclenchée : les apports de la recherche technologique aux spécificités des biothérapies et leur bioproduction

Les apports technologiques

Le premier objet de la RT sur la bioproduction est le biomédicament lui-même. En 20 ans, plus de 100 anticorps ont été approuvés par les agences du médicament pour traiter des cancers, des maladies auto-immunes, des infections virales et même la migraine, l'hypertension ou l'hémophilie A. Des vecteurs de thérapie génique sont utilisés pour le traitement de maladies génétiques et des produits de thérapie cellulaire pour le traitement de cancers. Toutefois, pour permettre son industrialisation, un candidat biomédicament doit remplir un ensemble de caractéristiques appelé « développabilité ». Il doit en effet pouvoir être produit en grande quantité, de manière reproductible et selon des critères d'homogénéité. Il doit être également stable dans le temps et induire le minimum de réactions immunitaires non souhaitées. La recherche de nouveaux produits biologiques et l'optimisation de leur développabilité font l'objet de nombreux travaux de recherche, au CEA en particulier.

Par ailleurs, la bioproduction nécessite de maîtriser la culture des cellules productrices en réacteurs afin d'éviter les écarts de production. Pour suivre l'évolution des milieux de culture (Upstream process - USP), des capteurs multiplexés de pH, pCO₂, pO₂, de conductivité, etc., intégrés aux bioréacteurs sont développés.

De même, la complexité des biomédicaments crée de nouveaux besoins en termes d'analyse des produits finis et de libération des lots. Des approches de plus en plus élaborées sont déployées en analyse structurale (spectrométrie de masse, par exemple), ainsi qu'en analyses physico-chimiques pour contrôler la qualité et la stabilité des produits. Des capteurs issus des filières des communications constituent une voie alternative de développement technologique innovant pour mesurer la qualité des produits après purification (Down stream process - DSP).

Pour renforcer son action, le CEA s'appuie sur un réseau de plateformes allant de la nanoformulation, la mise à l'échelle, le développement d'anticorps, les vecteurs de thérapie génique et cellulaire, et la validation préclinique (IDMIT, Infectious Diseases Models for Innovative Therapies, infrastructure consacrée à la recherche sur les maladies infectieuses humaines notamment la réalisation d'études de faisabilité de nouveaux vaccins et de traitements antimicrobiens ; MIRCen, Molecular Imaging Research Center, plateforme d'imagerie préclinique pour la thérapie génique et cellulaire ; Techmab, plateforme de technologies pour le développement des anticorps pour la thérapie, la détection et le diagnostic...). Les développements de pointe nécessaires à la montée en échelle des étapes USP et DSP peuvent être pris en charge par la plateforme des micro et nanotechnologies du CEA-Leti, afin de garantir un déploiement industriel de masse dans les fonderies silicium, et ce grâce à l'utilisation d'un format ISO de puces microfluidiques défini *via* une commission de normalisation internationale à laquelle le CEA a apporté son expertise.

À plus long terme, l'apport de la RT permettra de revoir plus profondément les modes de production pour aller jusqu'à la délivrance des biomédicaments au lit du patient, pour une médecine encore plus personnalisée.

La formation

L'accueil de doctorants, d'apprentis et stagiaires ingénieurs et techniciens au sein des RTO joue un rôle également très important pour l'ensemble de l'écosystème national de la bioproduction et des biothérapies. Leur passage dans des laboratoires technologiques leur permet d'acquérir, outre des compétences scientifiques, techniques, et réglementaires, une vision systémique de l'ensemble des processus. Il permet également de construire un langage commun qui évolue avec l'arrivée d'innovations et qui facilite les échanges d'idées sur l'évolution du domaine, les réflexions sur les actions communes et la mise en place de collaborations.

La création d'entreprises

En tant que RTO, le CEA joue également un rôle structurant dans l'écosystème d'innovation. Son programme d'essaiage Magellan lui permet de détecter précocement les projets de *start-up* et de les accompagner de la phase de prématuration jusqu'à l'incubation. Cette action de création d'entreprises est également poursuivie *via* les outils offerts au sein des politiques de sites ou encore par les projets dédiés comme l'AMI prématuration-maturation.

Perspectives

Un élan existe autour du développement des biothérapies et de leur industrialisation en France et dans le monde. Il a déjà permis la mise sur le marché de très nombreuses innovations que nous aurions eu du mal à imaginer il y a 20 ans. L'utilisation d'anticorps qui ciblent le système immunitaire et non les cellules tumorales pour éradiquer le cancer, l'insertion de gènes vectorisés par des vecteurs viraux pour restaurer une fonction vitale chez des patients atteints de maladies génétiques, l'ingénierie de cellules tueuses pour les rendre sélectives vis-à-vis des tumeurs sont des réalisations qui paraissaient des utopies il y a vingt ans et sont aujourd'hui des réalités. Probablement, l'une des réalisations majeures des dernières années est celle des vaccins à ARN qui combine la technologie des ARN à celle des nanoparticules lipidiques. Nul n'attendait que parmi les 60 candidats vaccins développés dans le monde pour lutter contre la pandémie de Sars-CoV-2, ce format de vaccin soit le plus efficace. Ces exemples illustrent la difficulté à prévoir l'avenir mais tout converge pour affirmer que cet élan va perdurer. On peut être tenté de proposer une vision du futur des biothérapies et de leur bioproduction en France. Il sera d'abord collectif et impliquera une multitude d'expertises complémentaires. Un environnement autour de l'industrie pharmaceutique va

se structurer et se développer. Il comprendra un réseau composé principalement par des CDMO, des CRO, des instituts de recherche, des hôpitaux, des universités et des instituts technologiques. Le futur sera également nécessairement durable car on ne peut développer un nouveau secteur d'activité sans se soucier de son impact sur l'environnement. Il se devra d'être inclusif afin de donner aux populations vulnérables et pays à faibles revenus l'accès à ces nouveaux traitements. Enfin, il sera numérique car les possibilités qu'offre l'IA pour intégrer les données massives que génèrent les systèmes d'optimisation des biomédicaments ou des processus de leur production sont très importantes. Il nous faut également nous préparer à l'inattendu, notamment aux conséquences que pourraient avoir des découvertes de rupture. Elles pourraient par exemple provenir de nouvelles formes de biomédicaments, de nouvelles capacités de simulation ou de prédiction de bioprocédés issues des sciences numériques, ou de procédés suffisamment contrôlés qui permettent des formes de produits totalement personnalisés. L'inattendu nous oblige à être réactifs et agiles afin de permettre l'industrialisation des innovations. Ces impératifs sont une ligne directrice au sein du CEA : poursuivre à la fois une RF et une RT de pointe dans des domaines variés et faisant appel à des expertises différentes et de premier plan, afin de pouvoir répondre aux défis sociétaux auxquels nous faisons face.