

## Panorama des biotechnologies et de leurs applications aux médicaments des années 2000 à 2005

Françoise Tisserand-Bedri, Catherine Hansen, Cécilia Fabry, Alain Tramonti

► **To cite this version:**

Françoise Tisserand-Bedri, Catherine Hansen, Cécilia Fabry, Alain Tramonti. Panorama des biotechnologies et de leurs applications aux médicaments des années 2000 à 2005. [Rapport de recherche] INIST-V - 06-02, Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST-CNRS). 2006, 44 p., 99 références biographiques, webographie disséminée en bas de p. <hal-01456806>

**HAL Id: hal-01456806**

**<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01456806>**

Submitted on 6 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

VEILLE

*Panorama des biotechnologies et de leurs applications aux médicaments des années 2000 à 2005*

Mars 2006

Françoise Tisserand-Bedri<sup>1</sup>, Catherine Hansen<sup>2</sup>, Cécilia Fabry<sup>3</sup> et Alain Tramonti<sup>3</sup>



VEILLE

<sup>1</sup> Département Ingénierie de l'Information Scientifique / Sciences De la Vie / Sciences Biologiques

<sup>2</sup> Département Ingénierie de l'Information Scientifique / Sciences De la Vie / Pharmacologie

<sup>3</sup> Département Portails et Services d'Information / Service Veille

## Sommaire

<b>1</b>	<b>PANORAMA</b> .....	<b>3</b>
1.1	Place des biotechnologies dans le monde .....	3
1.2	Biotechnologie en France.....	4
1.3	Biotechnologie au CNRS .....	4
<b>2</b>	<b>LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES AUX MÉDICAMENTS</b> .....	<b>6</b>
2.1	Introduction.....	6
2.2	Panorama de la recherche française .....	6
2.3	Identification des laboratoires CNRS impliqués.....	9
<b>3</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>ANNEXE :</b> .....	<b>11</b>
	<b>SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA RECHERCHE FRANÇAISE EN BIOTECHNOLOGIE APPLIQUÉE AUX MÉDICAMENTS ET COMPÉTENCES DU CNRS DANS LE DOMAINE DE 2000 À 2005</b> .....	<b>11</b>

# 1 PANORAMA

## 1.1 Place des biotechnologies dans le monde

L'OCDE<sup>4</sup> (Organisation de Coopération et de Développement Economiques), dans son rapport de 2004 « Les biotechnologies au service d'une croissance et d'un développement durables<sup>5</sup>, n'hésite pas à parler de « siècle des biotechnologies où les avancées scientifiques permettront d'améliorer la santé, l'environnement et la production industrielle, agricole et énergétique».

Un dossier réalisé<sup>6</sup> sur ce thème par Science & Décision<sup>7</sup> (unité de service de l'université d'Evry Val d'Essonne et du CNRS) en octobre 2003 donne, sous forme de questions-réponses, les informations relatives aux enjeux sociétaux des avancées scientifiques et technologiques qui ne se font pas sans poser des problèmes d'éthique<sup>8</sup>. Sur le plan international, le CIB<sup>9</sup> (Comité International de Bioéthique) a pour fonction « d'approfondir la réflexion en exposant les enjeux en présence, sans pour autant condamner telle ou telle position ».

Selon une étude<sup>10</sup> réalisée en décembre 2003 par France Biotech<sup>11</sup> (Association française des entreprises de biotechnologie et de leurs partenaires), ce secteur emploierait environ 61 000 personnes en Europe et 157 000 aux Etats-Unis.

La notion de biotechnologies connaît plusieurs définitions suivant les pays ou les époques (voir document du Centre Régional de Documentation Pédagogique d'Alsace)<sup>12</sup>. L'étude concernant les statistiques canadiennes sur la biotechnologie<sup>13</sup> souligne, dès mars 1999, « la présence d'obstacles, notamment l'absence des paramètres définissant ce secteur » dont les limites sont qualifiées de floues.

En décembre 2005, l'OCDE a publié un travail de référence<sup>14</sup> afin de donner un cadre international pour les statistiques dans ce domaine. Dans ce rapport, les biotechnologies sont définies comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

<sup>4</sup> [http://www.oecd.org/about/0,2337,fr\\_2649\\_201185\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/about/0,2337,fr_2649_201185_1_1_1_1_1_1,00.html)

<sup>5</sup> <http://www.oecd.org/dataoecd/60/41/23536385.pdf>

<sup>6</sup> <http://www.science-decision.net/cgi-bin/topic.php?topic=BIO>

<sup>7</sup> <http://www.science-decision.net>

<sup>8</sup> <http://www2.cnrs.fr/band/232.htm>

<sup>9</sup> [http://portal.unesco.org/shs/fr/ev.php-URL\\_ID=1879&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/fr/ev.php-URL_ID=1879&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

<sup>10</sup> [http://www.cdcpme.fr/images/PDF/etude\\_france\\_biotech\\_1203.pdf](http://www.cdcpme.fr/images/PDF/etude_france_biotech_1203.pdf)

<sup>11</sup> <http://www.france-biotech.org>

<sup>12</sup> <http://www.crdp-strasbourg.fr/sciences/biotech/>

<sup>13</sup> [http://strategis.ic.gc.ca/pics/bhf/can\\_biotech\\_stats\\_f.pdf](http://strategis.ic.gc.ca/pics/bhf/can_biotech_stats_f.pdf)

<sup>14</sup> [http://www.oecd.org/document/59/0,2340,fr\\_2649\\_37437\\_34962683\\_1\\_1\\_1\\_37437,00.html](http://www.oecd.org/document/59/0,2340,fr_2649_37437_34962683_1_1_1_37437,00.html)

Cette situation peut expliquer le faible nombre d'études disponibles en ligne et permettant de suivre l'évolution ou de comparer entre eux les différents acteurs. Ces études sont principalement réalisées avec des données provenant des entreprises du secteur.

## 1.2 Biotechnologie en France

Selon une étude du Ministère de l'Education Nationale et de la Recherche de septembre 2003<sup>15</sup>, la France compterait en 2001 au moins 625 entreprises (la moitié de moins de 10 ans) ayant une activité de biotechnologie et qui emploieraient 125 000 personnes. Cette étude met en avant que 44% de ces entreprises bénéficient de soutiens publics sous forme de cessions de savoirs et savoir-faire, mobilité et/ou de mise à disposition de matériaux ou matériels.

Une étude datant de décembre 2003, réalisée par France Biotech, ne retient que le chiffre de 260 entreprises et 4 500 personnes<sup>16</sup>. L'écart entre ces deux études peut s'expliquer par l'absence de cadre statistique au moment de leur réalisation.

En janvier 2005, un rapport parlementaire<sup>17</sup> a formulé 63 propositions pour le développement des biotechnologies en France. Ce rapport souligne le décrochage de la France et de l'Europe et la nécessité de faire du « continuum formation, recherche et innovation » la première politique de la France.

## 1.3 Biotechnologie au CNRS

Le CNRS participe<sup>18</sup> au Genopole<sup>®19</sup> d'Evry (la cité du gène et des biotechs) depuis sa création. Il s'agit d'un véritable campus des biotechnologies où travaillent plus de 1800 personnes et qui regroupe, en un même lieu, 26 laboratoires de recherche dont 9 du CNRS et 51 entreprises dont 32 créées et incubées par Genopole<sup>®</sup>.

Son rapport d'activité 2004<sup>20</sup> a confirmé la forte priorité accordée aux Sciences du Vivant et le renforcement des partenariats industriels avec les sociétés Pierre Fabre (rassemblement à Toulouse sur un site unique de trois unités dans l'Institut ISTMT - Institut de Sciences et Technologies du Médicament de Toulouse)<sup>21</sup>, Biorad (développement de l'unité mixte), Servier et Sanofi (signature de contrats).

Afin d'accélérer la valorisation des brevets déposés par les laboratoires académiques, le CNRS a soutenu la création de l'Institut d'Innovation Thérapeutiques (I2T SA)<sup>22</sup>.

<sup>15</sup> [http://biotech.education.fr/download/DEP\\_sept\\_2003.pdf](http://biotech.education.fr/download/DEP_sept_2003.pdf)

<sup>16</sup> [http://www.cdcpme.fr/images/PDF/etude\\_france\\_biotech\\_1203.pdf](http://www.cdcpme.fr/images/PDF/etude_france_biotech_1203.pdf) p4 note de bas de page

<sup>17</sup> La place des biotechnologies en France et en Europe par JY Le Déaut -

[http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/20050128\\_dehaut.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/20050128_dehaut.html)

<sup>18</sup> <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/1907.htm>

<sup>19</sup> <http://www.genopole.org> et <http://www.genopole.org/html/fr/connaitre/cite/chiffres.htm>

<sup>20</sup> [http://www2.cnrs.fr/sites/band/fichier/ca\\_ra2004.pdf](http://www2.cnrs.fr/sites/band/fichier/ca_ra2004.pdf)

<sup>21</sup> <http://www2.cnrs.fr/presse/communiqu/609.htm?&theme=5>

<sup>22</sup> <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/2335.htm%20>

Une étude<sup>23</sup> de l'OST<sup>24</sup> (Observatoire des Sciences et des Techniques) sur le domaine classe le CNRS comme premier déposant à l'INPI<sup>25</sup> (Institut National de la Propriété Industrielle) entre 1994 et 2000 et 28<sup>e</sup> à l'OEB<sup>26</sup> (Office Européen des Brevets) entre 1995 et 1999 (premier déposant français). Cependant, il convient aussi de signaler, comme l'indique l'étude du Ministère de l'Éducation Nationale et de la Recherche de septembre 2003<sup>27</sup>, que les sociétés de biotechnologie brevètent assez peu leurs inventions et utilisent d'autres formes de protection.

Ses laboratoires participent aux projets financés par :

- l'ANR (Agence Nationale de la Recherche)<sup>28</sup> dans le cadre des programmes :
  - RIB (Réseau Innovation biotechnologie)<sup>29</sup> ;
  - RNTS (Réseau National Technologies pour la Santé)<sup>30</sup> ;
  - Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation<sup>31</sup> ;
- et la Communauté Européenne au travers du 6<sup>e</sup> PCRD (Programme Cadre de Recherche et de Développement 2002 – 2006)<sup>32</sup> où les biotechnologies sont une priorité affichée.

Le CNRS a aussi mis en place un programme interdisciplinaire concernant la protéomique et le génie des protéines<sup>33</sup> qui a bénéficié de financements particuliers sur la période 2001-2005 ainsi qu'un comité, le COMETS<sup>34</sup> (Comité d'éthique du CNRS), placé auprès de son Conseil d'administration et chargé de « développer dans l'organisme, en particulier parmi ses personnels, une éthique partagée de la recherche scientifique ».

---

<sup>23</sup>[http://www.obs-ost.fr/services/etudes\\_ost/virtual/10\\_domaine/e-docs/00/00/00/05/telecharger.phtml?cle\\_doc\\_attach=4](http://www.obs-ost.fr/services/etudes_ost/virtual/10_domaine/e-docs/00/00/00/05/telecharger.phtml?cle_doc_attach=4)

<sup>24</sup><http://www.obs-ost.fr>

<sup>25</sup><http://www.inpi.fr>

<sup>26</sup><http://www.european-patent-office.org/index.fr.php>

<sup>27</sup>[http://biotech.education.fr/download/DEP\\_sept\\_2003.pdf](http://biotech.education.fr/download/DEP_sept_2003.pdf)

<sup>28</sup><http://www.gip-anr.fr>

<sup>29</sup><http://www.gip-anr.fr/resultats/2005/finances/financeRIB2005.pdf>

<sup>30</sup><http://www.gip-anr.fr/resultats/2005/finances/financeRNTS2005.pdf>

<sup>31</sup><http://www.gip-anr.fr/resultats/2005/finances/financeEMPB2005.pdf>

<sup>32</sup>[ftp://ftp.cordis.lu/pub/documents\\_r5/natdir0000040/s\\_1926005\\_20030402\\_150735\\_6FPL021926en.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/documents_r5/natdir0000040/s_1926005_20030402_150735_6FPL021926en.pdf)

<http://www2.cnrs.fr/presse/journal/1925.htm>

<sup>33</sup><http://www.cnrs.fr/DEP/prg/pgp.html>

<sup>34</sup><http://www2.cnrs.fr/band/254.htm>

## 2 LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES AUX MÉDICAMENTS

### 2.1 Introduction

En juin 2005, le LEEM<sup>35</sup> (Les Entreprises du Médicament) a publié une étude<sup>36</sup> montrant la part trop peu importante des biomédicaments en France.

Oséo<sup>37</sup> (né, en 2005, du rapprochement de l'ANVAR - Agence nationale de valorisation de la recherche et de BDPME - Banque du développement des petites et moyennes entreprises) souligne de son côté (rapport 2004 Pharma – Biotech<sup>38</sup>) que « la majorité des recherches menées dans le secteur des biotechnologies concerne le développement de médicaments pour des maladies jusqu'ici incurables ou mal traitées. Ces développements constituent une source d'innovation majeure pour l'industrie pharmaceutique à la recherche d'un second souffle ».

Les biotechnologies appliquées au secteur pharmaceutique recouvrent l'ensemble des techniques utilisant les ressources du vivant pour concevoir et produire des substances actives.

Un rapport complet sur la recherche française en biotechnologie appliquée aux médicaments et les compétences CNRS dans le domaine de 2000 à 2005 est disponible en annexe. Réalisé à partir d'une sélection d'articles issus de la base de données PASCAL, il présente une vue d'ensemble de la recherche scientifique française dans ce domaine et porte sur la génomique appliquée à la conception de nouveaux médicaments, la production par biotechnologie de molécules biologiquement actives, le développement de nouveaux vaccins, ainsi que sur les nouvelles thérapies : thérapie génique et thérapie cellulaire. Les laboratoires du CNRS engagés dans ces recherches y sont identifiés et leur implication est mise en évidence. Les paragraphes 2.2 et 2.3 en résument les points essentiels accompagnés d'exemples.

### 2.2 Panorama de la recherche française

A côté des méthodes classiques de fermentation, le génie génétique permet depuis environ vingt ans, la production de substances actives, en particulier des protéines endogènes recombinantes (hormones, anticorps ...). La production d'anticorps recombinants permet d'envisager le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du cancer, des infections et dans la préparation de vaccins.

---

<sup>35</sup> <http://www.leem.org>

<sup>36</sup> [http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art\\_745.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_745.html)

<sup>37</sup> <http://www.oseo.fr>

<sup>38</sup> <http://www.oseo.fr/content/download/23404/495694/file/agenpresBilanPhBiotech2004.pdf>

Associée au génie génétique, la génomique est à la base des recherches actuelles en biotechnologie. Elle contribue à des approches thérapeutiques nouvelles plus rationnelles.

En effet, la connaissance des gènes et de leurs produits, les protéines, permet de comprendre leurs implications dans une maladie donnée et de définir de nouvelles cibles moléculaires pour développer un traitement adapté. La génomique de *Mycobacterium tuberculosis* a été étudiée dans le but d'identifier des nouvelles cibles de médicaments et de développer de nouveaux vaccins contre la tuberculose.

Les nouveaux vaccins issus du génie génétique induisent des réponses immunitaires efficaces et évitent d'éventuelles réactions secondaires ; c'est pourquoi des vaccins contre le Virus d'Immunodéficience Humaine de type 1 (HIV1) ont été testés chez l'animal. Ils sont basés sur des virus recombinants atténués de la rougeole exprimant des antigènes du virus HIV1. L'objectif de ces recherches serait de développer un vaccin pédiatrique efficace simultanément contre la rougeole et le SIDA.

La vaccination par ADN (ou vaccin génétique) est une nouvelle approche vaccinale. Elle est basée sur l'introduction dans les tissus cellulaires d'ADN. Après administration de l'ADN, l'antigène est exprimé par les cellules induisant une réponse immunitaire spécifique. Ainsi, deux vaccins génétiques contre la toxoplasmose ont été récemment mis au point.

La thérapie génique constitue un autre axe de recherche. Cette approche thérapeutique utilise des gènes comme médicaments, soit pour pallier les défauts d'un gène atteint dans le cas des maladies génétiques, soit pour modifier un comportement cellulaire dans le cas d'autres pathologies. Elle consiste à introduire dans le noyau d'une cellule vivante un gène, afin d'induire un effet thérapeutique.

Le « gène médicament » est introduit dans la cellule de façon ciblée, à l'aide de systèmes de transfert de gène appelés vecteurs :

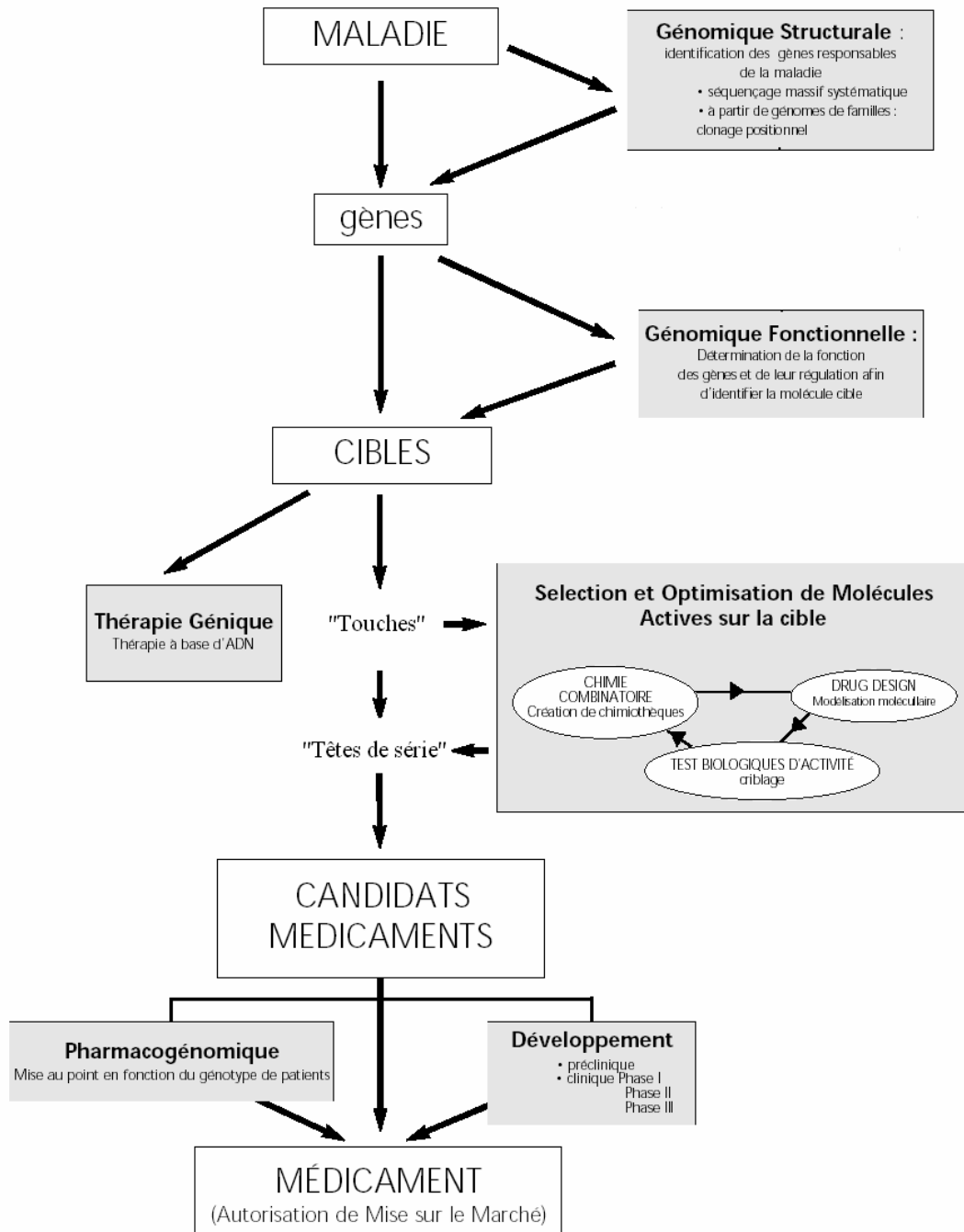
- vecteurs viraux, virus atténués et modifiés génétiquement afin d'inclure le gène thérapeutique ;
- vecteurs synthétiques, composés lipidiques, polymères, nanoparticules d'ADN (résultant des avancées récentes dans le domaine des nanobiotechnologies) ;
- vecteurs bactériens, bactéries recombinantes capables de transférer de larges fragments d'ADN (notamment dans la muqueuse intestinale).

Par ailleurs, la thérapie cellulaire est un domaine de recherche en plein essor. Des cellules sont administrées au patient pour traiter ou atténuer une maladie. Tout d'abord appliquée en hématologie, la thérapie cellulaire est aussi utilisée dans le traitement du diabète. Les recherches actuelles s'orientent vers l'utilisation des cellules souches adultes et embryonnaires. Les cellules souches sont des cellules indifférenciées se caractérisant par leur capacité à engendrer des cellules spécialisées et à se multiplier quasi indéfiniment à l'identique.

Ceci explique l'utilisation des cellules souches embryonnaires qui sont utilisées pour traiter différentes maladies cardiaques chez l'animal. Les thérapies cellulaires ouvrent des perspectives thérapeutiques pour des maladies qui ne bénéficient aujourd'hui d'aucun traitement. Des cellules souches embryonnaires pourraient avoir un impact dans le traitement des maladies cérébrales, telles que les maladies neurodégénératives.



## Schéma d'intervention des biotechnologies dans la production de médicaments



Traduit et adapté à partir de **Biotechnologie et Santé**<sup>39</sup>,  
*Enjeux, Stratégies et perspectives pour le Nord Pas de Calais*

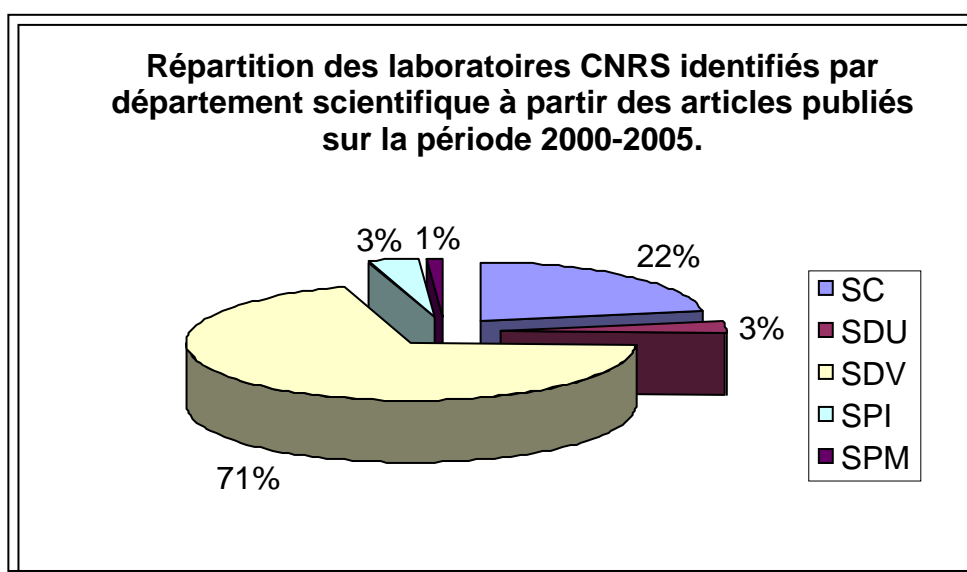
<sup>39</sup> <http://eurasante.com/data/etudes/biotch%20et%20sant%E9.pdf>

## 2.3 Identification des laboratoires CNRS impliqués

Dans cette étude, les laboratoires du CNRS sont impliqués dans un tiers des travaux de recherche en France. Les libellés des unités et laboratoires CNRS mettent en évidence la multidisciplinarité des recherches engagées par le CNRS dans ce domaine.

Les laboratoires de génétique et de biologie moléculaire sont largement présents. Cependant, de nombreux autres domaines sont représentés tels que la biochimie, la biophysique, la microbiologie, la chimie et la pharmacologie.

Dans le domaine médical, les laboratoires de cancérologie, de neurologie, d'immunologie et d'infectiologie sont également impliqués, mettant en évidence les orientations actuelles de la recherche vers de nouveaux traitements des pathologies associées à ces domaines.



L'identification des laboratoires du CNRS et les analyses statistiques ont été réalisées à partir du corpus de 733 références issues de PASCAL sur les années de publication 2000 à 2005.

### 3 CONCLUSION

Les biotechnologies, si elles s'inscrivent dans le cadre d'un développement durable conciliant enjeux économiques et éthiques, semblent promises à une forte croissance. La mise en place d'un cadre statistique international devrait accompagner leur essor, facilitant le suivi et les comparaisons. Les études réalisées font le constat d'un retard de la France et plus globalement de l'Europe par rapport aux Etats-Unis.

Le CNRS via son implication dans le Genopole<sup>®</sup> d'Evry, ses partenariats industriels, son soutien à la création de sociétés et le dynamisme de ses laboratoires est un acteur important de ce domaine où « le continuum formation, recherche et innovation » se trouve être un facteur clé pour réussir.

Pour l'industrie pharmaceutique, les biotechnologies sont considérées comme une source fondamentale d'innovation appliquée aux différents stades de l'élaboration d'un médicament : génomique structurale et fonctionnelle, thérapie génique, pharmacogénomique... Elles tendent vers le développement de traitements ciblés, plus efficaces, moins toxiques et adaptés à chacun.

La recherche dans ces différentes thématiques nécessite une approche multidisciplinaire et la mise en place de partenariats entre les acteurs. Le CNRS de part sa taille et ses prédispositions devrait au niveau français et européen jouer un rôle majeur.

## 4 ANNEXE :

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA  
RECHERCHE FRANÇAISE EN BIOTECHNOLOGIE  
APPLIQUÉE AUX MÉDICAMENTS ET  
COMPÉTENCES DU CNRS DANS LE DOMAINE DE  
2000 À 2005

<b>1</b>	<b>MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>PANORAMA DE LA RECHERCHE FRANÇAISE.....</b>	<b>14</b>
	<b>2.1 Génomique/Postgénomique.....</b>	<b>14</b>
	<b>2.2 Molécules biologiquement actives et nouveaux vecteurs de médicament .....</b>	<b>15</b>
	2.2.1 Antibiotiques.....	15
	2.2.2 Protéines recombinantes .....	15
	2.2.3 Anticorps recombinants .....	16
	2.2.4 Nouveaux vecteurs de médicament.....	17
	<b>2.3 Nouveaux vaccins issus du génie génétique.....</b>	<b>17</b>
	2.3.1 Vaccins issus de bactéries recombinantes.....	17
	2.3.2 Vaccins issus de virus recombinants.....	18
	2.3.3 Vaccins issus de plantes transgéniques.....	18
	2.3.4 Vaccins génétiques .....	18
	<b>2.4 Thérapie génique.....</b>	<b>19</b>
	2.4.1 Vecteurs de transfert génétique.....	19
	2.4.2 Des traitements ciblés, plus efficaces et moins toxiques .....	20
	2.4.3 Thérapie génique ex vivo.....	20
	<b>2.5 Thérapie cellulaire, cellules souches.....</b>	<b>21</b>
	2.5.1 Thérapie cellulaire .....	21
	2.5.2 Thérapie cellulaire et cellules souches.....	21
	2.5.3 Aspects éthiques .....	23
<b>3</b>	<b>IDENTIFICATION DES LABORATOIRES CNRS.....</b>	<b>24</b>
	<b>3.1 Répartition des types de documents et Affiliations CNRS .....</b>	<b>24</b>
	<b>3.2 Panorama des acteurs français ayant publié dans le domaine.....</b>	<b>24</b>
	3.2.1 Recherche publique.....	24
	3.2.2 Recherche privée.....	25
	<b>3.3 Panorama des laboratoires CNRS identifiés .....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>LISTES DES LABORATOIRES CNRS .....</b>	<b>39</b>
	<b>7.1 Laboratoires identifiés grâce au corpus.....</b>	<b>39</b>
	<b>7.2 Laboratoires identifiés à l'aide des recherches sur internet.....</b>	<b>44</b>

## 1 MÉTHODOLOGIE

Ce document a été réalisé à partir de références issues de la base de données bibliographiques PASCAL, multilingue, multidisciplinaire produite par l'INIST-CNRS. De part sa multidisciplinarité, cette base permet une approche globale, nécessaire pour aborder les biotechnologies.

Un corpus de 733 références bibliographiques a été extrait de PASCAL sur les années 2000-2005. Il concerne uniquement la recherche française. Il contient des références sur la génomique appliquée à la conception de nouveaux médicaments, la production de molécules biologiquement actives par techniques biotechnologiques, le développement de nouveaux vaccins, ainsi que les nouvelles thérapies : thérapie génique et thérapie cellulaire. Il se limite au stade recherche et développement et ne traite ni des aspects appliqués aux diagnostics, ni des études cliniques. Les aspects économiques et industriels ne sont pas abordés. La stratégie de recherche pour constituer ce corpus est disponible sur demande.

**Un panorama de la recherche française** a été réalisé à partir d'une sélection de références bibliographiques mettant en évidence les principaux axes de recherche. Il s'agit d'une première approche qui ne prétend pas à l'exhaustivité et peut être enrichie par des apports ultérieurs.

**L'identification des laboratoires du CNRS** et des analyses statistiques ont été réalisées à partir du corpus de 733 références issues de PASCAL et d'autres sources d'information.

Les sources et outils utilisés sont les suivants :

- la base de données PASCAL traitée avec des outils d'infométrie développés en interne. Cette base offre des caractéristiques intéressantes pour l'analyse bibliométrique, car elle contient les affiliations complètes de tous les auteurs. Il existe un lien entre chaque auteur et son adresse depuis l'année 2000. La création d'un programme d'extraction des affiliations françaises, puis des affiliations CNRS à partir d'un fichier de références créé en interne, et enrichi de façon prospective, a permis d'extraire toute affiliation émanant du CNRS ;
- Labintel : annuaire des laboratoires et des personnels du CNRS interrogeable par thématique ;
- Grafiliabo<sup>40</sup> : application qui permet de retrouver l'historique des laboratoires CNRS. Elle est développée par le Service de la programmation (SP) de la Direction des Etudes et des Programmes (DEP).
- l'Internet.

L'Internet, Labintel et la consultation de Grafiliabo ont été utilisés pour compléter les informations sur les libellés des unités et laboratoires, et vérifier certaines données administratives (pages Web des centres, coordonnées, etc.).

<sup>40</sup> [http://www.cnrs.fr/DEP/services/sp/sp\\_proc.htm](http://www.cnrs.fr/DEP/services/sp/sp_proc.htm)

## 2 PANORAMA DE LA RECHERCHE FRANÇAISE

Dans ce chapitre, sont présentés les principaux axes de recherche en biotechnologie appliquée aux médicaments.

### 2.1 Génomique/Postgénomique

La génomique est à la base des recherches en biotechnologie. C'est l'étude exhaustive des génomes c'est-à-dire de l'ensemble des gènes, de leur cartographie, de leur séquence et de leur rôle fonctionnel. La génomique permet d'identifier les gènes liés à certaines maladies. En complément, la post-génomique va plus loin dans la compréhension du fonctionnement de la cellule. Elle englobe notamment l'étude des ARN transcrits ou transcriptomiques, l'étude des protéines exprimées par un génome ou protéomique.

L'apport de la génomique dans la sélection et la validation des cibles thérapeutiques est considérable (Maffrand, Lehner *et al.* 2002 [58]). Un article de synthèse concernant la biotechnologie du médicament et les nouvelles stratégies en recherche pharmacologique met en évidence l'importance de la génomique fonctionnelle (en particulier l'utilisation d'outils tels que les puces à ADN, l'étude du transcriptome et du protéome) dont les données vont accélérer l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques potentielles (Reimund, Haiech *et al.* 2002 [79]).

Une étude porte sur la génomique comparative de *Mycobacterium tuberculosis* comme outil pour identifier des nouvelles cibles de médicaments et pour étudier des antigènes, dans le but de développer de nouveaux vaccins contre la tuberculose (Cole 2002 [18]) (02-0434151).

La conception de nouveaux vaccins contre les infections s'appuie sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les réponses immunitaires et sur l'analyse du génome des agents pathogènes (Leclerc and Moingeon 2001 [52]). Une étude fait le point sur l'application de la génomique fonctionnelle, pour l'identification des facteurs de virulence et des nouveaux candidats-vaccins contre *Neisseria meningitidis* et d'autres bactéries pathogènes. Différentes approches de génomique sont utilisées telles que les puces à ADN, l'analyse comparative des génomes et la protéomique (Serruto, Adu *et al.* 2004 [85]).

Des recherches portent sur l'analyse protéomique appliquée à la découverte et au développement de nouvelles thérapeutiques ainsi qu'à l'étude du mode d'action et des effets biologiques des médicaments (Chapal, Laplanche *et al.* 2002 [15]).

Les stratégies post-génomiques présentent un intérêt certain dans le domaine de la santé et en particulier dans la lutte contre le cancer (Haiech 2004 [45]).

Dans le cadre d'un congrès sur la modélisation et la simulation des processus biologiques dans le contexte de la génomique, une étude montre l'importance de l'analyse métabolique dans la conception de nouveaux médicaments.

La pharmacologie s'est donc approprié les concepts de la génomique, afin de perfectionner la recherche de nouvelles molécules ainsi que l'efficacité des traitements. Deux nouvelles disciplines sont ainsi apparues : la pharmacogénétique et la pharmacogénomique (Amouyel 2000 [2]).

La pharmacogénétique a pour objet de détecter chez un individu sa prédisposition génétique à répondre à un traitement pharmacologique spécifique. La pharmacogénomique a pour but d'étudier

les modulations positives ou négatives de l'expression des gènes induites par un composé pharmacologique donné. Elle pourrait permettre de prévoir l'efficacité et la toxicité d'un médicament et d'adapter le traitement en fonction du patient (Reimund, Haiech *et al.* 2002 [79]).

## 2.2 Molécules biologiquement actives et nouveaux vecteurs de médicament

A côté des méthodes classiques de fermentation, le génie génétique a permis depuis environ vingt ans, la production de substances actives, en particulier des protéines endogènes recombinantes, et a favorisé le développement de médicaments plus sûrs telle que l'hormone de croissance humaine recombinante. Des organismes génétiquement modifiés, plantes ou animaux transgéniques, microorganismes recombinants sont utilisés soit pour la production de molécules actives, soit comme vecteur permettant de délivrer ces molécules à leur site d'action.

### 2.2.1 Antibiotiques

Des exemples de recherches portant sur la production d'antibiotiques sont résumés ci-dessous.

Des études concernent l'amélioration des conditions de fermentation pour optimiser la production d'antibiotiques, notamment la production de pristinamycines par *Streptomyces pristinaespiralis* (Corvini, Delaunay *et al.* 2004 [20]), ainsi que la production de la spiramycine par *Streptomyces ambofaciens* (Colombie, Bideaux *et al.* 2005 [19]).

Les champignons microscopiques du genre *Trichoderma* biosynthétisent de nouveaux peptides antibiotiques, nommés peptaïbols, actifs contre les bactéries à Gram positif et les mycoplasmes. Leur voie de biosynthèse a été étudiée (Leclerc, Rebuffat *et al.* 2000 [53]).

Des bactéries du genre *Actinomycetes* sont productrices d'antibiotiques. Mais leur manipulation génétique est limitée. Une nouvelle technique basée sur l'utilisation de « chromosomes artificiels bactériens » a permis de les modifier génétiquement dans le but de développer de nouvelles molécules (Sosio, Giusino *et al.* 2000 [87]).

Des antibiotiques macrolides sont biosynthétisés par une souche recombinante de *Streptomyces noursei* exprimant une enzyme génétiquement modifiée (Bruheim, Borgos *et al.* 2004 [11]).

### 2.2.2 Protéines recombinantes

De nouveaux outils sont mis à disposition pour produire des protéines recombinantes. La levure génétiquement modifiée *Yarrowia lipolytica*, produit une protéine hétérologue à l'aide de systèmes d'expression et de sécrétion nouvellement mis au point (Madzak and Pandalai 2003 [57]).

La protéine recombinante LdARL-1 du parasite *Leishmania donovani*, marquée à l'histidine, a été produite et purifiée par chromatographie d'affinité (Sahin, Tetaud *et al.* 2005 [83]).

L'identification de cibles en allergologie a ouvert une nouvelle stratégie de traitement des allergies. Les principaux nouveaux traitements immunomodulateurs concernent les cytokines recombinantes (interféron gamma, interleukine-10, interleukine-12), les anticytokines notamment des anticorps monoclonaux. Certains anticorps humanisés ont déjà été testés chez l'animal (Tonnel, Tsicopoulos *et al.* 2000 [89]).

Des plantes transgéniques peuvent produire des protéines recombinantes d'intérêt thérapeutique.



Ainsi, l'interleukine 10 est produite à partir des feuilles de tabac transgénique à teneur faible en alcaloïde (Menassa, Jevnikar *et al.* 2001 [62]).

La lactoferrine humaine a été surexprimée dans le tabac modifié génétiquement avec un promoteur viral (Rance, Norre *et al.* 2002 [77]).

Une étude montre, lors de l'expression de l'immunoglobuline G de souris par un tabac transgénique, l'influence des conditions de croissance et du stade de développement sur la N-glycosylation (Elbers, Stoopan *et al.* 2001 [30]).

Le chloroplaste modifié par génie génétique du tabac et de la carotte exprime de nombreuses protéines à activité thérapeutique tels que l'hormone somatotrope humaine, la sérumalbumine humaine, des interférons et les facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor) (Daniell, Kumar *et al.* 2005 [22]).

Un article fait le point sur la sécurité sanitaire des organismes génétiquement modifiés produisant des protéines recombinantes à usage thérapeutique (Trouvin 2003 [90]).

Une alternative à la production de protéines recombinantes est proposée : il s'agit d'un système acellulaire basé sur le couplage transcription-traduction *in vitro* dans un lysat amélioré d'*Escherichia coli*. Ce système, à la différence des systèmes d'expression cellulaire, est totalement ouvert et autorise la manipulation des réactions de biosynthèse (Betton 2002 [6]).

Une banque d'ADN issu de microorganismes du sol a été construite et criblée dans le but de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques (Courtois, Cappellano *et al.* 2003 [21]).

### 2.2.3 Anticorps recombinants

Les techniques de la biologie moléculaire, appliquées aux anticorps, ont permis la création de molécules modifiées aux propriétés nouvelles (anticorps fusionnés à des molécules possédant une fonction effectrice, anticorps bi-spécifiques, ...) et des molécules artificielles empruntant ou associant plusieurs fragments de la structure de base des anticorps. Un grand nombre d'anticorps monoclonaux humanisés sont déjà dans le domaine de l'application thérapeutique (Sodoyer and Aujame 2004 [86]).

L'ingénierie génétique des anticorps permet d'envisager le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du cancer, des infections et dans la préparation de vaccins.

Un article de synthèse fait le point sur les techniques de génie génétique permettant de produire des anticorps recombinants. Les auteurs développent plus spécialement les techniques utilisant *Escherichia coli* et des phages filamenteux ainsi que l'expression intracellulaire de fragments d'anticorps. Ces anticorps peuvent être utilisés pour cibler des tumeurs et pour stimuler l'immunisation intracellulaire (Chames and Baty 2000 [14]).

Des anticorps recombinants peuvent être utilisés pour activer les lymphocytes T, et ainsi développer des sous-unités de vaccins (Eidem, Rasmussen *et al.* 2000 [29]).

Devant la recrudescence de la résistance aux antibiotiques, la recherche s'est orientée vers la production d'anticorps dans le traitement anti-infectieux. Certains anticorps sont déjà sur le marché, comme le palivizumab, un anticorps monoclonal humanisé. Il est utilisé dans la prévention des infections par le Virus Respiratoire Syncytial chez le nourrisson (VRS). De nombreux autres anticorps sont en cours d'étude, notamment contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (England and Lafaye 2001 [31]).

Un anticorps recombinant dirigé contre une neurotoxine de scorpion est préparé génétiquement, purifié et évalué contre l'envenimation due à la piqûre de scorpion (Aubrey, Muzard *et al.* 2004 [4]).

#### 2.2.4 Nouveaux vecteurs de médicament

Un article de synthèse présente une approche innovante en thérapie : il s'agit d'utiliser des microorganismes recombinants vivants, bactéries ou levures, comme vecteur permettant de libérer une molécule active dans le tube digestif (Blanquet, Marol *et al.* 2001 [8]).

L'ingestion d'une bactérie *Lactococcus lactis* modifiée génétiquement pour exprimer une lipase améliore la digestion des lipides chez le porc atteint d'insuffisance pancréatique (Drouault, Juste *et al.* 2002 [27]).

La survie et la capacité de deux souches recombinantes de *Saccharomyces cerevisiae* à synthétiser et à sécréter des protéines ou des peptides sont étudiées dans un système artificiel simulant les conditions de la digestion humaine (Blanquet, Antonelli *et al.* 2004 [7]).

### 2.3 Nouveaux vaccins issus du génie génétique

Le développement des approches moléculaires en biologie permet aujourd'hui d'identifier les gènes responsables de la virulence d'un microorganisme donné. Les recherches actuelles privilégient la mise au point de vaccins « moléculaires » comprenant des antigènes purifiés ou produits par génie génétique ; ils permettent d'induire des réponses immunitaires protectrices et d'éviter d'éventuelles réactions secondaires liées à d'autres composants du microorganisme. Ainsi, les vaccins contre le tétanos et la diphtérie sont aujourd'hui parmi les plus efficaces et les plus sûrs (Leclerc and Moingeon 2001 [52]).

#### 2.3.1 Vaccins issus de bactéries recombinantes

La vaccination avec le vaccin recombinant *Mycobacterium microti* augmente la protection contre la tuberculose. Ce vaccin induit la réponse immunitaire des lymphocytes T (Brodin, Majlessi *et al.* 2004 [10]).

Dix protéines recombinantes issues de *Plasmodium falciparum*, parasite responsable du paludisme, sont produites par *Escherichia coli*. Ces protéines génèrent des anticorps chez le ra. (Oguariri, Mattei *et al.* 2003 [69]).

*Brucella abortus* est une bactérie Gram-négative pathogène intracellulaire qui infecte les animaux ou les hommes par la voie digestive. Un antigène de *Brucella abortus* est produit dans une bactérie recombinante *Lactococcus lactis*. C'est la première étape vers la production de vaccins vivants contre la brucellose administrable par voie orale (Ribeiro, Azevedo *et al.* 2002 [80]).

Une étude porte sur des essais de vaccination anticancéreuse. Une protéine recombinante constituée d'une enzyme et d'un antigène associé aux tumeurs a été exprimée par une souche *Escherichia coli* recombinante. Injectée à des souris porteuses de tumeurs, la protéine recombinante présente une activité antitumorale (Preville, Ladant *et al.* 2005 [75]).

### 2.3.2 Vaccins issus de virus recombinants

Des recherches portant sur des vaccins contre le Virus d'Immunodéficience Humaine de type 1 (HIV1) sont en cours : des virus recombinants atténués de la rougeole exprimant des antigènes du virus HIV1 ont été développés. L'immunogénicité de ces vaccins recombinants a été testée chez l'animal (Lorin, Delebecque *et al.* 2005 [54]; Lorin, Mollet *et al.* 2004 [55]). L'objectif de ces recherches serait de développer un vaccin pédiatrique efficace simultanément contre la rougeole et le SIDA.

Le virus recombinant *Herpes Simplex Virus* type 1 (HSV1) est utilisé comme vecteur pour les vaccins. Cependant, la réponse immune après vaccination est diminuée en cas de séropositivité HSV1 (Lauterbach, Ried *et al.* 2005 [51]).

Un virus recombinant exprimant une molécule stimulatrice, infecte les cellules dendritiques et stimule ainsi le système immunitaire afin de s'opposer à la croissance des cellules cancéreuses. Il peut être utilisé en immunothérapie anticancéreuse (Tsang, Mingzhu *et al.* 2001 [91]).

### 2.3.3 Vaccins issus de plantes transgéniques

Des vaccins peuvent être produits par des plantes transgéniques. Des études portent sur l'essai de développement d'un vaccin comestible contre le papillomavirus humain produit dans la banane. Ces vaccins comestibles ou oraux seraient une voie de vaccination pour les pays en voie de développement (Miller, Becker *et al.* 2001 [64]).

Un vaccin oral contre le virus de la gastroentérite transmissible du porc a été mis au point dans des plantes transgéniques (Tuboly, Yu *et al.* 2001 [92]).

Des carottes transgéniques ont été développées pour exprimer un nouvel antigène contre le virus de la rougeole. Cet antigène pourrait être utilisé pour fabriquer un nouveau vaccin (Bouche, Marquet *et al.* 2003 [9]).

Des chloroplastes de tabac transgénique sont utilisés pour exprimer des antigènes afin de développer des vaccins contre le choléra, le charbon bactérien, la peste et le tétanos (Daniell, Kumar *et al.* 2005 [22]).

### 2.3.4 Vaccins génétiques

La vaccination par ADN est une nouvelle approche vaccinale pour induire une réponse immunitaire. Elle est basée sur l'introduction dans les tissus cellulaires par voie intramusculaire, par bombardement ou par voie nasale, d'un plasmide purifié d'ADN contenant une séquence codant pour un antigène donné. Après administration de l'ADN, l'antigène est exprimé par les cellules transfectées induisant une réponse immunitaire spécifique. L'efficacité et la sécurité des vaccins à ADN ont été montrées sur différents animaux. Des premiers essais cliniques ont déjà été réalisés chez l'homme et couvrent les infections par le VIH, les hépatites B et C, les infections à herpesvirus, la tuberculose et le paludisme. Des essais sont aussi en cours en cancérologie et dans le traitement des allergies (Prugnaud 2003 [76]).

Deux vaccins contre la toxoplasmose ont fait récemment l'objet d'une publication. On y décrit la conception d'un vaccin génétique efficace encodant l'antigène cible de *Toxoplasma gondii*, la protéine MIC3. Ce vaccin provoque une forte et spécifique réponse immunitaire et fournit une protection efficace contre la toxoplasmose (Alaa Bassuny, Sekkai *et al.* 2003 [1]). Un vaccin multiantigénique contre la toxoplasmose est mis au point. Deux antigènes de *Toxoplasma gondi*

sont sélectionnés sur la base de leur capacité immunogène. Un vaccin à DNA encodant ces antigènes est évalué chez la souris (Mevelec, Bout *et al.* 2005 [63]).

Un vaccin génétique pour protéger contre les morsures de serpents venimeux a été développé. L'alpha-cobratoxine est une neurotoxine présente dans le venin de *Naja kaouthia* (cobra à monocle). Le gène modifié codant pour une toxine non toxique mais immunogène apporte l'immunité protectrice chez la souris (Pergolizzi, Dragos *et al.* 2005 [72]).

## 2.4 Thérapie génique

La thérapie génique est une nouvelle approche thérapeutique qui utilise des gènes comme médicament, soit pour pallier les défauts d'un gène atteint dans le cas des maladies génétiques, soit pour modifier un comportement cellulaire dans le cas d'autres pathologies. Elle consiste à introduire dans le noyau d'une cellule vivante un gène, afin d'induire un effet thérapeutique.

L'introduction du « gène médicament » dans la cellule repose essentiellement sur le développement de systèmes de transfert de gène appelés vecteurs.

### 2.4.1 Vecteurs de transfert génétique

Des recherches portent sur le développement de vecteurs de transfert génétique de différents types.

#### 2.4.1.1 Vecteurs viraux

Les virus ont la capacité de migrer et de pénétrer dans leurs cellules cibles. Ils sont capables d'introduire leur matériel génétique dans les cellules qu'ils infectent. C'est pourquoi il a été choisi de les utiliser comme vecteurs pour transférer les gènes thérapeutiques dans les cellules.

Les vecteurs viraux sont des virus atténués et modifiés génétiquement afin d'inclure un gène thérapeutique.

Depuis les années 1990, les adénovirus non réplicatifs ont été utilisés comme vecteurs de thérapie génique. Depuis ces vecteurs dits « de première génération », différentes catégories d'adénovirus recombinants ont été générées (Mullan, Dugue *et al.* 2004 [67]; Molinier and Boulanger 2003 [65]). Lors de la production d'un vecteur adénoviral recombinant, l'expression du transgène codant pour une toxine peut être supprimée transitoirement à l'aide d'oligonucléotide antisens (Raykov, Legrand *et al.* 2002 [78]). Des adénovirus réplicatifs conditionnels se répliquant préférentiellement dans les tumeurs ont été créés (Grill, Georger *et al.* 2003 [43]; Van Beusechem, Mastenbroek *et al.* 2003 [95]).

Les parvovirus (Weigel, Srivastava *et al.* 2002 [97]), ainsi que les alphavirus (Lundstrom, Bagnis *et al.* 2005 [56]) sont également étudiés comme vecteurs en thérapie génique.

Le virus de l'herpès (HSV) est un vecteur de transfert génétique largement étudié actuellement (Argnani, Lufino *et al.* 2005 [3]; Berto, Bozac *et al.* 2005 [5]; Epstein, Bagnis *et al.* 2005 [32]; Epstein, Marconi *et al.* 2005 [33]; Fraefel, Mendes *et al.* 2005 [38]).

Différentes techniques de purification de vecteurs viraux sont proposées (Duffy, O *et al.* 2005 [28]; Morenweiser, Bagnis *et al.* 2005 [66]).

#### 2.4.1.2 Vecteurs synthétiques

Des composés lipidiques peuvent être utilisés pour transférer des gènes dans les cellules, notamment les liposomes (Roux, Chenevier *et al.* 2004 [82]; Fattal, Dubernet *et al.* 2001 [36]) et les

lipides cationiques (Martin, Sainlos *et al.* 2005 [60]; Nicolazzi, Garinot *et al.* 2003 [68]). Cependant, les limites de leurs applications sont le manque d'efficacité et la toxicité.

Des études récentes portant sur le développement de polymères vecteurs ont été réalisées (Desigaux, Gourden *et al.* 2005 [24]; Dincer, Turk *et al.* 2005 [26]; Funhoff, Monge *et al.* 2005 [40]).

L'avancée récente dans le domaine des nanobiotechnologies a conduit au développement de nouveaux vecteurs de transfert de gène : les nanoparticules d'ADN (Chittimalla, Zammuto *et al.* 2005 [16]; Zuber 2004 [99]).

Différentes stratégies ont été développées afin d'améliorer l'efficacité des vecteurs de transfert de gènes non viraux et notamment le ciblage vers le noyau cellulaire (Escrivo, Carriere *et al.* 2003 [34]).

#### 2.4.1.3 Vecteurs bactériens

Des recherches récentes portent sur l'utilisation de bactéries recombinantes comme vecteurs de gènes thérapeutiques.

Des travaux ont été entrepris afin de transférer un gène thérapeutique dans la muqueuse intestinale par administration orale d'une bactérie (*Escherichia coli*) génétiquement modifiée, non pathogène et invasive (Castagliuolo, Beggiao *et al.* 2005 [12]). Une étude similaire vise à développer une souche d'*Escherichia coli* recombinante comme vecteur de transfert de gène dans les cellules épithéliales des voies respiratoires (Fajac, Grosse *et al.* 2004 [35]). Ces bactéries recombinantes sont capables de transférer de larges fragments d'ADN et ouvrent de nouvelles perspectives pour la thérapie génique (Laner, Goussard *et al.* 2005 [50]).

#### 2.4.2 Des traitements ciblés, plus efficaces et moins toxiques

Des études sont menées afin de cibler les vecteurs adénoviraux vers leur site d'action, notamment les cellules tumorales via des récepteurs cellulaires (Henning, Andersson *et al.* 2005 [46]; Van Beusechem, Mastenbroek *et al.* 2003 [95]). Le ciblage des vecteurs vers les tumeurs permet d'éviter l'administration de fortes doses et les risques associés (Yotnda, Savoldo *et al.* 2004 [98]).

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, les virus oncolytiques qui induisent la mort spécifique des cellules tumorales, ouvrent une nouvelle voie de thérapie. Certains de ces virus ciblent naturellement les cellules tumorales, mais la plupart des virus évalués actuellement pour leurs capacités à détruire sélectivement les tumeurs sont génétiquement modifiés dans ce but (Szelechowski and Saib 2005 [88]).

La thérapie génique utilisant un gène suicide inséré dans un vecteur viral permet d'augmenter l'efficacité et de réduire la toxicité des traitements anticancéreux (Gerolami, Uch *et al.* 2004 [41]).

#### 2.4.3 Thérapie génique ex vivo

C'est un type de thérapie génique qui consiste à prélever des cellules sur un patient, à les modifier génétiquement avec un vecteur porteur du gène thérapeutique puis, à les réintroduire chez le même patient. On la nomme aussi « thérapie génique cellulaire ».

Dans ce contexte, des cellules souches hématopoïétiques ont été modifiées génétiquement à l'aide d'un vecteur viral pour exprimer le gène impliqué dans la protoporphyrie érythropoïétique (Richard, Robert *et al.* 2004 [81]). Une autre publication concerne le développement d'un système non viral

de transfert de gène pour modifier génétiquement les cellules souches hématopoïétiques (Papapetrou, Zoumbos *et al.* 2005 [70]). Une étude porte sur des cellules stromales humaines qui ont été modifiées génétiquement à l'aide d'un rétrovirus vecteur permettant le transfert du gène de l'interleukine 7. Puis on a recherché l'activité de ces cellules modifiées sur les lymphocytes T *in vitro* et *in vivo* (Di Ianni, Del Papa *et al.* 2005 [25]).

## 2.5 Thérapie cellulaire, cellules souches

### 2.5.1 Thérapie cellulaire

Au cours des années 1980 est apparue la thérapie cellulaire. Elle consiste en l'administration au patient de cellules pour traiter ou atténuer une maladie.

La thérapie cellulaire fut tout d'abord appliquée en hématologie avec le développement des techniques de greffe de moelle osseuse. D'autres applications se sont également développées telles que la production de kératinocytes autologues pour le traitement des brûlures et des plaies cutanées (Guillot 2001 [44]) ou la préparation des îlots de Langerhans encapsulés dans un microvecteur de gélatine, en vue de traiter le diabète de type 1 (Del Guerra, Bracci *et al.* 2001 [23]).

Actuellement, les recherches s'orientent principalement vers l'utilisation des cellules souches.

### 2.5.2 Thérapie cellulaire et cellules souches

La thérapie cellulaire de cellules souches désigne l'ensemble des procédures dont l'objectif est d'utiliser des cellules souches à des fins thérapeutiques.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées se caractérisant par leur capacité à engendrer des cellules spécialisées et leur capacité à se multiplier quasi indéfiniment à l'identique.

Il existe différents types de cellules souches :

- les cellules souches adultes, aussi appelées cellules souches tissulaires, se trouvent dans différentes sortes de tissus dans lesquels, de façon contrôlée, elles se différencient et/ou se divisent pour produire tous les types de cellules spécialisées du tissu dont elles sont issues. Les cellules souches adultes sont souvent multipotentes, c'est à dire qu'elles peuvent produire plusieurs types de cellules mais en nombre limité ;
- les cellules souches embryonnaires proviennent d'embryons et sont en principe totipotentes car elles peuvent devenir tous les types de cellules spécialisées y compris des cellules germinales. Les cellules embryonnaires, au contraire des cellules souches adultes, peuvent être abondamment cultivées *in vitro* (pendant des mois ou des années) dans des conditions qui permettent leur prolifération sans différenciation<sup>41</sup>.

#### 2.5.2.1 Cellules souches adultes

Le concept de thérapie cellulaire s'est élargi avec la découverte de cellules souches somatiques autres que les cellules souches hématopoïétiques. Un article de synthèse fait le point sur les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse humaine, leur identification et leur utilisation thérapeutique chez l'adulte et l'enfant. La capacité des cellules souches stromales de la moelle osseuse à réparer le squelette est présentée dans un article de synthèse (Petite and Hannouche 2002 [74]).

<sup>41</sup> <http://www.genethon.fr/php/layout.php?lang=fr&navp=0&navt=blank&content=glossaire&tools=2#C>

Une autre étude de synthèse résume les données actuelles concernant les cellules souches cérébrales, la possibilité d'identifier et de localiser celles-ci dans différentes parties du cerveau humain ainsi que l'outil thérapeutique que cela représente en neurochirurgie du futur (Kubis and Catala 2003 [49]).

L'utilisation de cellules souches adultes pour la régénération hépatique est également étudiée chez la souris (Gilgenkrantz, Guidotti *et al.* 2005 [42]).

Lors d'un mini-symposium, les problèmes liés à l'utilisation de cellules souches sont précisés et de nouvelles perspectives sont évoquées (Weber 2003 [96]).

Une revue générale fait également le point sur l'utilisation thérapeutique des cellules souches adultes. Ces dernières sont rares et difficiles à purifier, ce qui limite leur utilisation. (Uzan 2004 [93]).

### 2.5.2.2 Cellules souches embryonnaires

Parce qu'elles représentent une réserve cellulaire quasi illimitée par leur propriété d'autorenouvellement et possèdent la capacité de se différencier dans tous les lignages cellulaires *in vitro*, les cellules souches embryonnaires ou cellules ES, constituent un outil de choix pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques en médecine régénératrice.

Notamment, des cellules hématopoïétiques sont produites à partir des cellules souches embryonnaires (Sainteny 2001 [84]).

Les cellules souches embryonnaires cardiaques peuvent être considérées comme une source potentielle de régénération du myocarde. Des cardiomyocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines peuvent traiter une cardiopathie chez le porc (Menasche 2004 [61]). De même chez des rats atteints d'infarctus du myocarde, des cellules souches embryonnaires sont administrées dans le coeur où elles se différencient en cardiomyocytes. Ce traitement montre des résultats bénéfiques (Hodgson, Behfar *et al.* 2004 [47]).

Les cellules souches embryonnaires pourraient avoir un impact dans le traitement des maladies cérébrales. Une synthèse fait le point sur les avancées dans le domaine de la manipulation des cellules souches (murines) en vue de sélectionner différentes populations de cellules nerveuses (Cazillis, Lelievre *et al.* 2005 [13]). Des cellules souches embryonnaires humaines pourraient être utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson (Perrier 2005 [73]) (05-0233222). Une étude a permis d'évaluer le devenir des cellules ES après leur implantation dans le cerveau de souris mimant des maladies neurodégénératives. Les auteurs notent un certain bénéfice thérapeutique, mais révèlent les difficultés et les risques (notamment tumoral) associés à ces stratégies (Fluckiger, Dehay *et al.* 2003 [37]).

Des auteurs ont mis au point un système pour contrôler l'expression de différentes protéines, y compris des facteurs de différenciation, dans les cellules souches embryonnaires modifiées (Vallier, Samarut *et al.* 2001 [94]).

Récemment, plusieurs laboratoires ont montré que les lignées cellulaires dérivant de cellules ES peuvent non seulement se différencier dans les différentes catégories de cellules somatiques, mais aussi s'engager dans la voie germinale. La présence d'ovocytes dans les cultures de cellules ES de souris a été mise en évidence. Ces travaux laissent entrevoir de multiples applications dont le clonage thérapeutique (Fuhrmann 2005 [39]).

### 2.5.3 Aspects éthiques

Les cellules souches embryonnaires humaines et le clonage thérapeutique soulèvent des problèmes d'éthique (Jouneau and Renard 2002 [48]). Les recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique ouvrent des perspectives médicales prometteuses pour de nombreuses maladies actuellement incurables. Cependant ces recherches sont limitées en France par les lois de bioéthique (Manuel, Lafon *et al.* 2004 [59]; Pellerin 2002 [71]).

En février 2006, un décret relatif à la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires assouplit la loi de bioéthique<sup>42</sup>.

---

<sup>42</sup> [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/31\\_060207c.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/31_060207c.htm)



### 3 IDENTIFICATION DES LABORATOIRES CNRS

Une étude sur l'identification des laboratoires CNRS qui travaillent dans le domaine des biotechnologies appliquées aux médicaments a été conduite à l'Institut de l'Information Scientifique et Technique du CNRS (INIST-CNRS).

#### 3.1 Répartition des types de documents et Affiliations CNRS

Le corpus considéré est arrêté au pays de publication France sur une période donnée des années 2000 à 2005. Il est constitué de 662 publications scientifiques, 63 thèses et 8 congrès.

86 Affiliations du CNRS ont été identifiées. Le CNRS participe à 33% des publications du corpus.

Bases de données	Volume, en nombre de notices retrouvées	Nombre affiliations françaises <sup>43</sup>	Nombre affiliations CNRS	% Notices CNRS/France	Affiliations CNRS identifiées
PASCAL	733	796	262	33%	86

#### 3.2 Panorama des acteurs français ayant publié dans le domaine

##### 3.2.1 Recherche publique

- Académie des Sciences, Institut de France
- AFSSA
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- Centre de Recherches du Service de Santé des Armées
- Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)
- Commissariat à l'Energie Atomique (CEA)
- Ecole Centrale de Paris
- Ecole Nationale Vétérinaire
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)
- Laboratoires dans les Hôpitaux : Hôpital Necker-Enfants Malades, Hôpital Bichat, Hôpital Cochin

<sup>43</sup> A une notice, correspond 1+n affiliations.

- Laboratoires des instituts de recherche : Institut Cochin de Génétique Moléculaire (ICGM), Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, Institut Pasteur, Institut Mérieux, Génopôle
- Laboratoires de recherche des universités

### 3.2.2 Recherche privée

- Alcimed
- Amgen France
- Aventis Pasteur
- Aventis Pharmaceuticals
- Aventis-Gencell
- Bio-Rad
- Biovector Therapeutics
- Gencell S.A
- Rhone-Poulenc Rorer Gencell
- Sanofi Recherche
- Sanofi Synthélabo France
- Transgène S.A.
- Vivalis S.A

## 3.3 Panorama des laboratoires CNRS identifiés

Les libellés des unités et des laboratoires identifiés mettent bien en évidence la multidisciplinarité des recherches menées par le CNRS dans ce domaine. Les laboratoires de génétique et de biologie moléculaire sont largement présents. Cependant de nombreux autres domaines sont représentés tels que la biochimie, la biophysique, la microbiologie, la chimie et la pharmacologie. Dans le domaine médical, les laboratoires de cancérologie, de neurologie, d'immunologie et d'infectiologie sont particulièrement impliqués, ce qui met en évidence les orientations actuelles de la recherche vers de nouveaux traitements des pathologies associées à ces domaines.

Un tableau récapitulatif présentant les laboratoires CNRS identifiés est consultable en fin de document.

Cette première approche statistique peut être complétée sur demande par une cartographie faisant apparaître les réseaux d'acteurs.

## 4 CONCLUSION

Le génie génétique permet la production de molécules biologiquement actives, en particulier des protéines recombinantes. Associé à la génomique, ils contribuent à des approches thérapeutiques nouvelles plus rationnelles.

La connaissance des gènes et de leurs produits, les protéines, permet de comprendre leurs implications dans une maladie donnée et ainsi de définir de nouvelles cibles moléculaires pour développer un traitement adapté.

Ainsi la thérapie génique utilise différents types de vecteurs pour introduire dans les cellules un gène-médicament de façon ciblée.

Les nouveaux vaccins issus du génie génétique ainsi que les vaccins à ADN, induisent des réponses immunitaires efficaces et évitent d'éventuelles réactions secondaires.

Par ailleurs, les thérapies cellulaires, notamment l'utilisation des cellules souches embryonnaires, ouvrent des perspectives thérapeutiques pour des maladies qui ne bénéficient aujourd'hui d'aucun traitement.

En conclusion, les biotechnologies tendent vers le développement de traitements ciblés, plus efficaces, moins toxiques et adaptés à chacun.

La recherche française est active dans les principaux axes de recherche en biotechnologie appliquée à l'innovation thérapeutique. Dans cette étude, les laboratoires du CNRS sont impliqués dans un tiers des travaux de recherche en France. Les libellés des unités et laboratoires CNRS mettent en évidence la multidisciplinarité des recherches engagées par le CNRS dans ce domaine. L'analyse des affiliations montre la multiplicité des partenariats avec les autres organismes de recherche, tels que l'Institut Pasteur, l'Inserm, les Universités, mais aussi avec la recherche privée de l'industrie pharmaceutique.

## 5 GLOSSAIRE

**ADN :**

Acide désoxyribonucléique. Situé dans le noyau de la cellule, il est le composant principal des chromosomes, et contient le code du patrimoine héréditaire de chaque individu.

**ANTICORPS :**

Protéines spécifiques produites par certaines cellules sanguines (lymphocytes). Elles répondent à une attaque de l'organisme par un virus, une bactérie ou une substance étrangère.

**ANTIGÈNE :**

Toute substance à l'origine de l'infection qui peut déclencher la mise en route du système immunitaire et la production d'anticorps.

**BACTÉRIE :**

Nom donné à des êtres unicellulaires autonomes composés d'un seul chromosome.

**CELLULE DENDRITIQUE :**

Cellule présente dans les tissus et organes périphériques (peau, foie, poumons, etc.) qui capture les agents pathogènes ou les antigènes et qui les transporte ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, etc.) pour stimuler les lymphocytes T, déclenchant ainsi une réponse immunitaire.

**CELLULE SOUCHE :**

Cellule indifférenciée se caractérisant par sa capacité à engendrer des cellules spécialisées et à se multiplier quasi indéfiniment à l'identique

**CELLULE SOUCHE HEMATOPOIETIQUE :**

Type cellulaire capable de se différencier en cellules sanguines

**CHROMOSOME:**

Élément porteur de l'information héréditaire et constitué par un filament d'ADN enroulé sur lui-même.

**CIBLE :**

Molécule identifiée comme ayant un rôle crucial dans une maladie, et qui est utilisée au cours de tests d'activité dans la mise au point de médicaments contre cette maladie.

**ENZYME :**

Protéine spécifique qui initie ou accélère les réactions biochimiques dans une cellule.

**EXPRESSION GÈNIQUE :**

Ensemble des mécanismes qui assurent la production d'une protéine à partir de l'information génétique. La protéine produite peut être une enzyme, une hormone, un anticorps...

**GÈNE :**

Séquence d'ADN contenu dans un chromosome.

**GÈNE SUICIDE :**

Gène introduit dans la cellule tumorale et dont l'expression induit la mort cellulaire en présence de certains médicaments.

**GÉNIE GÉNÉTIQUE :**

Partie de la biologie consacrée à la manipulation des gènes, qui sont réinsérés dans les cellules ou les organismes.

**GÉNOME :**

Ensemble des gènes caractéristiques d'un organisme vivant.

**GÉNOMIQUE :**

Étude exhaustive des génomes c'est-à-dire de l'ensemble des gènes, de leur cartographie, de leur séquence et de leur rôle fonctionnel. La génomique permet d'identifier les gènes liés à certaines maladies.

**MICROORGANISME RECOMBINANT :**

Microorganisme modifié génétiquement.

**PHARMACO GÉNÉTIQUE :**

Étude de la prédisposition génétique d'un individu à répondre à un traitement pharmacologique spécifique.

**PHARMACOGÉNOMIQUE :**

Étude des modifications de l'expression des gènes, induites par un composé pharmacologique donné. Elle pourrait permettre de prévoir l'efficacité et la toxicité d'un médicament et d'adapter le traitement en fonction du patient.

**PLASMIDE :**

Molécule d'ADN ayant la capacité de se multiplier indépendamment des chromosomes de leurs cellules hôtes.

**PROTÉINE RECOMBINANTE :**

Protéine produite par génie génétique.

**PROTÉOMIQUE :**

Étude des protéines exprimées par un génome.

**THÉRAPIE CELLULAIRE :**

Administration au patient de cellules pour traiter ou atténuer une maladie.

**THÉRAPIE GENIQUE :**

Nouvelle approche thérapeutique qui utilise des gènes comme médicament, soit pour pallier les défauts d'un gène atteint dans le cas des maladies génétiques, soit pour modifier un comportement

cellulaire dans le cas d'autres pathologies. Elle consiste à introduire dans le noyau d'une cellule vivante un gène, afin d'induire un effet thérapeutique.

**TRANSGÈNE :**

Gène étranger introduit dans un organisme par transformation génétique.

**TRANSGÈNIQUE :**

Résultat d'une transformation génétique qui modifie les caractéristiques d'une plante ou d'un animal.

**VECTEUR :**

(Appliqué à la thérapie génique)

Système de transfert de gène utilisé pour pénétrer dans le noyau de la cellule. Le plus souvent des virus atténués ou des molécules synthétiques.

**VECTEUR DE MÉDICAMENT :**

Système d'administration capable de transporter le médicament à son site d'action.

**VIRUS :**

Plus petit agent infectieux connu. Comprend une enveloppe de protéines qui abrite un code génétique composé d'ADN ou d'ARN (rétrovirus) et qui lui permet de se déplacer d'une cellule à l'autre.

**VIRUS RECOMBINANT :**

Virus modifié génétiquement.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. **Alaa Bassuny Ismael , Sekkai D, Collin C, Bout D and Mevelec MN** (2003). The MIC3 gene of *Toxoplasma gondii* is a novel potent vaccine candidate against toxoplasmosis. Infection and immunity **71**(11) : 6222-6228.
2. **Amouyel P** (2000). Vers des profils pharmacogénétiques? Les nouvelles frontières de la génomique  
Towards pharmacogenetic profiles? Surprising genomics. Biofutur Puteaux(206) : 86-88.
3. **Argnani R, Lufino M, Manservigi M, Manservigi R, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Replication-competent herpes simplex vectors: design and applications. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S170-S177.
4. **Aubrey N, Muzard J, Peter JC, Rochat H, Goyffon M, Devaux C and Billiald P** (2004). Engineering of a recombinant Fab from a neutralizing IgG directed against scorpion neurotoxin AahI, and functional evaluation versus other antibody fragments. Toxicon Oxford **43**(3) : 233-241.
5. **Berto E, Bozac A, Marconi P, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Development and application of replication-incompetent HSV-1-based vectors. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S98-S102.
6. **Betton JM** (2002). Rapid Translation System (RTS) : une alternative prometteuse pour la production des protéines recombinantes  
Rapid Translation Sytem (RTQ) : a promising alternative for recombinant protein production. Antibiotiques Paris **4**(3) : 165-172.
7. **Blanquet S, Antonelli R, Laforet L, Denis S, Marol BS and Alric M** (2004). Living recombinant *Saccharomyces cerevisiae* secreting proteins or peptides as a new drug delivery system in the gut. Journal of biotechnology **110**(1) : 37-49.
8. **Blanquet S, Marol BS, Beyssac E, Pompon D, Renaud M and Alric M** (2001). The 'biodrug' concept: an innovative approach to therapy. Trends in biotechnology Regular ed **19**(10) : 393-400.
9. **Bouche FB, Marquet BE, Yanagi Y, Steinmetz A and Muller CP** (2003). Neutralising immunogenicity of a polyepitope antigen expressed in a transgenic food plant: a novel antigen to protect against measles. Vaccine **21**(17-18) : 2065-2072.
10. **Brodin P, Majlessi L, Brosch R, Smith D, Bancroft G, Clark S, Williams A, Leclerc C and Cole ST** (2004). Enhanced protection against tuberculosis by vaccination with recombinant *Mycobacterium microti* vaccine that induces T cell immunity against region of difference 1 antigens. The Journal of infectious diseases **190**(1) : 115-122.

11. **Bruheim P, Borgos SEF, Tsan P, Sletta H, Ellingsen TE, Lancelin JM and Zotchev SB** (2004). Chemical diversity of polyene macrolides produced by *Streptomyces noursei* ATCC 11455 and recombinant strain ERD44 with genetically altered polyketide synthase NysC. Antimicrobial agents and chemotherapy **48**(11) : 4120-4129.
12. **Castagliuolo I, Beggiao E, Brun P, Barzon L, Goussard S, Manganelli R, Grillot CC and Palu G** (2005). Engineered *E. coli* delivers therapeutic genes to the colonic mucosa. Gene therapy Basingstoke **12**(13) : 1070-1078.
13. **Cazillis M, Lelievre V and Gressens P** (2005). Differentiation neurale des cellules souches embryonnaires  
Neural differentiation of murine embryonic stem cells ES. MS Medecine sciences **21**(5) : 484-490.
14. **Chames P and Baty D** (2000). Antibody engineering and its applications in tumor targeting and intracellular immunization. FEMS microbiology letters **189**(1) : 1-8.
15. **Chapal N, Laplanche M, Ribes G, Pau B, Garin J and Petit P** (2002). L'analyse pharmacoprotéomique: application de l'analyse protéomique à la découverte et au développement de nouvelles thérapeutiques: Du transcriptome au protéome, une nouvelle lecture de la cellule  
Pharmacoproteomics: application of proteomics for drug discovery and development: From transcriptome to proteome, a new lecture of the cell. Journal de la Societe de biologie **196**(4) : 317-322.
16. **Chittimalla C, Zammut LL, Zuber G and Behr JP** (2005). Monomolecular DNA nanoparticles for intravenous delivery of genes. Journal of the American Chemical Society **127**(32) : 11436-11441.
17. **Clergeot A, Arnoux PY and Lassale C** (2005). Biomédicaments en France: Etat des lieux en 2004: Etude menée par les entreprises du médicament (regroupées au sein du Leem) pour établir un état des lieux des biomédicaments disponibles en France en 2004  
State of biopharmaceuticals in France: 2004 retrospective analysis. La Lettre du pharmacologue Boulogne **19**(3) : 74-81.
18. **Cole ST** (2002). Comparative mycobacterial genomics as a tool for drug target and antigen discovery. The European respiratory journal Supplement **20**(36) : 78-86.
19. **Colombie V, Bideaux C, Goma G and Uribelarrea JL** (2005). Effects of glucose limitation on biomass and spiramycin production by *Streptomyces ambofaciens*. Bioprocess and biosystems engineering Print **28**(1) : 55-61.
20. **Corvini PFX, Delaunay S, Maujean F, Rondags E, Vivier H, Goergen JL and Germain P** (2004). Intracellular pH of *Streptomyces pristinaespiralis* is correlated to the sequential use of carbon sources during the pristinamycins-producing process. Enzyme and microbial technology **34**(2) : 101-107.
21. **Courtois S, Cappellano CM, Ball M, Francou FX, Normand P, Helynck G, Martinez A, Kolvek SJ, Hopke J, Osburne MS, August PR, Nalin R, Guerineau M, Jeannin P, Simonet P and Pernodet JL** (2003). Recombinant environmental libraries provide access to microbial diversity for drug discovery from natural products. Applied and environmental microbiology Print **69**(1) : 49-55.



22. **Daniell H, Kumar S and Dufourmantel N** (2005). Breakthrough in chloroplast genetic engineering of agronomically important crops. Trends in biotechnology Regular ed **23**(5) : 238-245.
23. **Del Guerra S, Bracci C, Nilsson K, Belcourt A, Kessler L, Lupi R, Marselli L, De Vos P and Marchetti P** (2001). Entrapment of dispersed pancreatic islet cells in cultispher-S macroporous gelatin microcarriers: Preparation, in vitro characterization, and microencapsulation. Biotechnology and bioengineering **75**(6) : 741-744.
24. **Desigaux L, Gourden C, Bello RM, Richard P, Oudrhiri N, Lehn P, Escande D, Pollard H and Pitard B** (2005). Nonionic amphiphilic block copolymers promote gene transfer to the lung. Human gene therapy **16**(7) : 821-829.
25. **Di Ianni M, Del Papa B, De Ioanni M, Terenzi A, Sportoletti P, Moretti E, Falzetti F, Gaozza E, Zei T, Spinozzi F, Bagnis C, Mannoni P, Bonifacio E, Falini B, Martelli MF and Tabilio A** (2005). Interleukin 7-engineered stromal cells: A new approach for hastening naive T cell recruitment. Human gene therapy **16**(6) : 752-764.
26. **Dincer S, Turk M, Piskin E, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Intelligent polymers as nonviral vectors. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S139-S145.
27. **Drouault S, Juste C, Marteau P, Renault P and Corthier G** (2002). Oral treatment with *Lactococcus lactis* expressing *Staphylococcus hyicus* lipase enhances lipid digestion in pigs with induced pancreatic insufficiency. Applied and environmental microbiology Print **68**(6) : 3166-3168.
28. **Duffy AM, O DAM, O BT, Strappe PM, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Purification of adenovirus and adeno-associated virus: comparison of novel membrane-based technology to conventional techniques. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S62-S72.
29. **Eidem JK, Rasmussen IB, Lunde E, Gregers TF, Rees AR, Bogen B and Sandlie I** (2000). Recombinant antibodies as carrier proteins for sub-unit vaccines: influence of mode of fusion on protein production and T-cell activation. Journal of immunological methods **245**(1-2) : 119-131.
30. **Elbers IJW, Stoop GM, Bakker H, Stevens LH, Bardor M, Molthoff JW, Jordi WJRM, Bosch D and Lommen A** (2001). Influence of growth conditions and developmental stage on N-glycan heterogeneity of transgenic immunoglobulin G and endogenous proteins in tobacco leaves. Plant physiology Bethesda **126**(3) : 1314-1322.
31. **England P and Lafaye P** (2001). Les anticorps appelés a la rescousse. Le péril infectieux: quelles stratégies de lutte?  
Antibodies to the rescue. Biofutur Puteaux **217**: 78-81.
32. **Epstein AL, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). HSV-1-derived recombinant and amplicon vectors for preventive or therapeutic gene transfer: an overview. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S153.

33. **Epstein AL, Marconi P, Argnani R and Manservigi R** (2005). HSV-1-derived recombinant and amplicon vectors for gene transfer and gene therapy. Current gene therapy **5**(5) : 445-458.
34. **Escriou V, Carriere M, Scherman D, Wils P, Yang VC and Park YJ** (2003). NLS bioconjugates for targeting therapeutic genes to the nucleus. Bioconjugates for Effective Drug Targeting. Advanced drug delivery reviews **55**(2) : 295-306.
35. **Fajac I, Grosse S, Collombet JM, Thevenot G, Goussard S, Danel C and Grillot CC** (2004). Recombinant Escherichia coli as a gene delivery vector into airway epithelial cells. Journal of controlled release **97**(2) : 371-381.
36. **Fattal E, Dubernet C and Couvreur P** (2001). Liposome-based formulations for the delivery of oligonucleotides. STP pharma sciences **11**(1) : 31-44.
37. **Fluckiger AC, Dehay C and Savatier P** (2003). Cellules souches embryonnaires et thérapies cellulaires du système nerveux  
Embryonic stem cells and cell replacement therapies in the nervous system. MS Medecine sciences **19**(6-7) : 699-708.
38. **Fraefel C, Mendes-Madeira A, Mabon O, Lefebvre A, Le Meur G, Ackermann M, Moullier P and Rolling F** (2005). In vivo gene transfer to the rat retina using herpes simplex virus type 1 (HSV-1)-based amplicon vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(16) : 1283-1288.
39. **Fuhrmann G** (2005). Production de cellules germinales à partir de cellules souches embryonnaires de souris en culture  
Derivation of germ cells from mouse embryonic stem cells. Gynecologie obstetrique and fertilité **33**(10) : 813-818.
40. **Funhoff AM, Monge S, Teeuwen R, Koning GA, Schuurmans-Nieuwenbroek NME, Crommelin DJA, Haddleton DM, Hennink WE and Van Nostrum CF** (2005). PEG shielded polymeric double-layered micelles for gene delivery. Journal of controlled release **102**(3) : 711-724.
41. **Gerolami R, Uch R, Faivre J, Garcia S, Hardwigen J, Cardoso J, Mathieu S, Bagnis C, Brechot C and Mannoni P** (2004). Herpes simplex virus thymidine kinase-mediated suicide gene therapy for hepatocellular carcinoma using HIV-1-derived lentiviral vectors. Journal of hepatology **40**(2) : 291-297.
42. **Gilgenkrantz H, Guidotti JE, Mitchell C, Mallet VO and Kahn A** (2005). Stratégies de repeuplement du foie: Cellules souches et réparation tissulaire  
Liver repopulation strategies. Bulletin de l'Academie nationale de medecine **189**(4) : 625-633.
43. **Grill J, Georger B, Lamfers M, Dirven C, Van Beusechem V, Gerritsen W and Vassal G** (2003). Les adénovirus réplikatifs conditionnels : un second souffle pour la thérapie génique du cancer  
Conditionally replicative adenoviruses: a second wind for cancer gene therapy. Bulletin du cancer **90**(12) : 1039-1048.

44. **Guillot FL** (2001). Production de kératinocytes autologues à buts thérapeutiques au sein d'un établissement pharmaceutique. Thérapie cellulaire  
Autologous keratinocyte production for cellular therapy within a pharmaceutical company. Cellular therapy. Journal de la Societe de biologie **195**(1) : 75-77.
45. **Haiech J** (2004). Strategies post-genomique: Strategies contre le cancer  
Post-genomic strategies. Biofutur Puteaux **245**: 22-23.
46. **Henning P, Andersson KME, Frykholm K, Ali A, Magnusson MK, Nygren PA, Granio O, Hong SS, Boulanger P and Lindholm L** (2005). Tumor cell targeted gene delivery by adenovirus 5 vectors carrying knobless fibers with antibody-binding domains. Gene therapy Basingstoke **12**(3) : 211-224.
47. **Hodgson DM, Behfar A, Zingman LV, Kane GC, Perez TC, Alekseev AE, Puceat M and Terzic A** (2004). Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction. American journal of physiology Heart and circulatory physiology **56**(2) : 471-479.
48. **Jouneau A and Renard JP** (2002). Cellules souches embryonnaires et clonage thérapeutique  
Embryonic stem cells and therapeutic cloning. MS Medecine sciences **18**(2) : 169-180.
49. **Kubis N and Catala M** (2003). Les cellules-souches, un outil thérapeutique pour le futur?  
L'embryologie appliquée a la Neurochirurgie (I)  
Neurosurgical embryology. Part 4: What are stem-cells? Neurosurgical embryology (I). Neuro chirurgie Paris **49**(4) : 449-456.
50. **Laner A, Goussard S, Ramalho AS, Schwarz T, Amaral MD, Courvalin P, Schindelhauer D and Grillot CC** (2005). Bacterial transfer of large functional genomic DNA into human cells. Gene therapy Basingstoke **12**(21) : 1559-1572.
51. **Lauterbach H, Ried C, Epstein AL, Marconi P and Brocker T** (2005). Reduced immune responses after vaccination with a recombinant herpes simplex virus type 1 vector in the presence of antiviral immunity. Journal of general virology **86**(p.9) : 2401-2410.
52. **Leclerc C and Moingeon P** (2001). Les vaccins du futur. Le péril infectieux: quelles stratégies de lutte?  
Vaccines of the future. Biofutur Puteaux **217**: 82-86.
53. **Leclerc G, Rebuffat S** (2000). NOUVEAUX PEPTIDES ANTIBIOTIQUES DE CHAMPIGNONS TRICHODERMA Biosynthèses dirigées Isolement, purification et caractérisation de la peptaibol-synthetase de *T. longibrachiatum*  
NEW PEPTIDE ANTIBIOTICS FROM TRICHODERMA FUNGI Directed biosynthesis Isolation, purification and characterisation of the peptaibol synthetase from *T. longibrachiatum*.
54. **Lorin C, Delebecque F, Labrousse V, Da Silva L, Lemonnier F, Brahic M and Tangy F** (2005). A recombinant live attenuated measles vaccine vector primes effective HLA-A0201-restricted cytotoxic T lymphocytes and broadly neutralizing antibodies against HIV-1 conserved epitopes. Vaccine **23**(36) : 4463-4472.

55. **Lorin C, Mollet L, Delebecque F, Combredet C, Hurtrel B, Charneau P, Brahic M and Tangy F** (2004). A single injection of recombinant measles virus vaccines expressing human immunodeficiency virus (HIV) type 1 clade B envelope glycoproteins induces neutralizing antibodies and cellular immune responses to HIV. Journal of virology **78**(1) : 146-157.
56. **Lundstrom K, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Biology and application of alphaviruses in gene therapy. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S92-S97.
57. **Madzak C and Pandalai SG** (2003). New tools for heterologous protein production in the yeast *Yarrowia lipolytica*. Recent research developments in microbiology. Vol. 7 (2003); Part II. Recent research developments in microbiology.
58. **Maffrand JP, Lehner JP and Le Fur G** (2002). Conceptions et naissances des médicaments : La vie du médicament  
Design and birth of drugs: The life of drugs. La Revue du praticien Paris **52**(5) : 482-485.
59. **Manuel C, Lafon C, Hairion D and Antoniotti S** (2004). Cellules souches et clonage thérapeutique, des perspectives médicales en débat  
Stem cells and therapeutic cloning: medical perspectives under discussion. La Presse medicale **1983** **33**(5) : 297-302.
60. **Martin B, Sainlos M, Aissaoui A, Oudrhiri N, Hauchecorne M, Vigneron JP, Lehn JM and Lehn P** (2005). The design of cationic lipids for gene delivery: Computer aided drug design. Current pharmaceutical design **11**(3) : 375-394.
61. **Menasche P** (2004). Embryonic stem cells pace the heart. Nature biotechnology **22**(10) : 1237-1238.
62. **Menassa R, Jevnikar A, Brandle J, Toutant JP, Balazs E** (2001). A contained system for the field production of plant recombinant proteins. Molecular farming: La Grande Motte, 3-6 September 2000. Science update Paris.
63. **Mevelec MN, Bout D, Desolme B, Marchand H, Magne R, Bruneel O and Buzoni GD** (2005). Evaluation of protective effect of DNA vaccination with genes encoding antigens GRA4 and SAG1 associated with GM-CSF plasmid, against acute, chronic and congenital toxoplasmosis in mice. Vaccine **23**(36) : 4489-4499.
64. **Miller J, Becker D, Dugdale B, Harding R, Aaskov J, Frazer I, Dale J, Toutant JP, Balazs E** (2001). Towards the development of edible vaccines for human papillomavirus in bananas. Molecular farming: La Grande Motte, 3-6 September 2000. Science update Paris.
65. **Molinier FV and Boulanger P** (2003). Les adénovirus: de la structure à la vectorisation de gènes et à la vaccinologie. I: Virologie des adénovirus et des adénovirus recombinants  
Adenovirus: from structure to genes vectorisation and vaccinology. Virologie Montrouge **7**(4) : 267-279.
66. **Morenweiser R, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Downstream processing of viral vectors and vaccines. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S103-S110.

67. **Mullan B, Dugue C, Moutard V, Raoux D, Tremp G, Deneffe P, Perricaudet M and Robert JJ** (2004). Robust functional gene validation by adenoviral vectors: one-step Escherichia coli-Derived Recombinant Adenoviral Genome construction. Gene therapy Basingstoke **11**(21) : 1599-1605.
68. **Nicolazzi, C, Garinot, M, Mignet, N, Scherman, D, Bessodes, M, Chaudhuri, A** (2003). Cationic lipids for transfection. Cationic Transfection Lipids. Current medicinal chemistry **10**(14) : 1263-1277.
69. **Oguariri RM, Mattei D, Tena TC, Uhlemann AC, Kreamsner PG and Kun JFJ** (2003). Recombinant Duffy binding-like- $\alpha$  domains of Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 elicit antibodies in rats that recognise conserved epitopes. Parasitology research **1987 90**(6) : 467-472.
70. **Papapetrou EP, Zoumbos NC, Athanassiadou A, Bagnis C, Merten OW and Mezzina M** (2005). Genetic modification of hematopoietic stem cells with nonviral systems: past progress and future prospects. Advanced methods for industrial production, purification, and characterization of gene vectors. Gene therapy Basingstoke **12**(SUP1) : S118-S130.
71. **Pellerin D** (2002). Cellules souches et thérapie cellulaire. Contribution au débat éthique. Cellules souches et thérapie cellulaire  
Stem cells and cell therapy. Contribution to the ethical debate. Stem cells and cell therapy. Comptes rendus Biologies **325**(10) : 1059-1063.
72. **Pergolizzi RG, Dragos R, Ropper AE, Menez A and Crystal RG** (2005). Protective immunity against  $\alpha$ -cobratoxin following a single administration of a genetic vaccine encoding a non-toxic cobratoxin variant. Human gene therapy **16**(3) : 292-298.
73. **Perrier AL** (2005). Des cellules souches embryonnaires humaines pour le traitement de la maladie de Parkinson?  
Human embryonic stem cell in Parkinson's disease therapy? MS Medecine sciences **21**(1) : 11-13.
74. **Petite H and Hannouche D** (2002). Marrow stromal stem cells for repairing the skeleton. Biotechnology and genetic engineering reviews **19**: 83-101.
75. **Preville X, Ladant D, Timmerman B and Leclerc C** (2005). Eradication of established tumors by vaccination with recombinant Bordetella pertussis adenylate cyclase carrying the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein. Cancer research Baltimore **65**(2) : 641-649.
76. **Prugnaud JL** (2003). Les vaccins a ADN  
DNA vaccines. Annales pharmaceutiques francaises **61**(4) : 219-233.
77. **Rance I, Norre F, Gruber V and Theisen M** (2002). Combination of viral promoter sequences to generate highly active promoters for heterologous therapeutic protein over-expression in plants. Plant science Limerick **162**(5) : 833-842.
78. **Raykov Z, Legrand V, Homann HE and Rommelaere J** (2002). Transient suppression of transgene expression by means of antisense oligonucleotides: a method for the production of toxin-transducing recombinant viruses. Gene therapy Basingstoke **9**(5) : 358-362.

79. **Reimund JM, Haiech J, Hibert M and Muller CD** (2002). Biotechnologie du médicament: nouvelles stratégies en recherche pharmacologique  
Drug biotechnology: news strategies in pharmacologic research. Hepato gastro Montrouge **9**(1) : 19-24.
80. **Ribeiro LA, Azevedo V, Le Loir Y, Oliveira SC, Dieye Y, Piard JC, Gruss A and Langella P** (2002). Production and targeting of the Brucella abortus antigen L7/L12 in Lactococcus lactis: A first step towards food-grade live vaccines against brucellosis. Applied and environmental microbiology Print **68**(2) : 910-916.
81. **Richard E, Robert E, Cario AM, Ged C, Geronimi F, Gerson SL, De Verneuil H and Moreau-Gaudry F** (2004). Hematopoietic stem cell gene therapy of murine protoporphyria by methylguanine-DNA-methyltransferase-mediated in vivo drug selection. Gene therapy Basingstoke **11**(22) : 1638-1647.
82. **Roux D, Chenevier P, Pott T, Navailles L, Regev O and Mondain MO** (2004). Conception and realization of a non-cationic non-viral DNA vector: Non-viral vectors for gene therapy and drug delivery. Current medicinal chemistry **11**(2) : 169-177.
83. **Sahin A, Tetaud E, Merlin G, Santarelli X** (2005). LdARL- 1 His-tagged recombinant protein: purification by immobilized metal affinity expanded bed adsorption. From nanoseparations to macropurifications. Journal of chromatography B **818**(1) : 19-22.
84. **Sainteny F** (2001). Production de cellules hématopoïétiques à partir des cellules ES. Thérapie cellulaire  
Production of hematopoietic cells from ES cells. Cellular therapy. Journal de la Societe de biologie **195**(1) : 13-18.
85. **Serruto D, Adu BJ, Capecchi B, Rappuoli R, Pizza M, Masignani V, Von Stockar U, Puhler A** (2004). Biotechnology and vaccines: application of functional genomics to Neisseria meningitidis and other bacterial pathogens. Highlights from the ECB11: Building Bridges between Biosciences and Bioengineering. Journal of biotechnology **113**(1-3) : 15-32.
86. **Sodoyer R and Aujame L** (2004). L'ingénierie des anticorps aujourd'hui: Obésité, anticorps, tumeurs: quelles avancées?  
Antibodies engineering. Biofutur Puteaux **241**: 22-25.
87. **Sosio M, Giusino F, Cappellano C, Bossi E, Puglia AM and Donadio S** (2000). Artificial chromosomes for antibiotic-producing actinomycetes. Nature biotechnology **18**(3) : 343-345.
88. **Szelechowski M and Saib A** (2005). Une nouvelle arme contre le cancer: bilan sur les virus oncolytiques  
Insights into a new weapon against cancer: oncolytic viruses. Virologie Montrouge **9**(4) : 261-271.
89. **Tonnel AB, Tscopoulos A, Hammad H** (2000). Les thérapeutiques du futur en allergologie. Cytokines recombinantes, anticytokines, antagonistes des récepteurs de cytokines et inhibiteurs des molécules costimulatrices. Journées nationales de la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique, Strasbourg, 13-15 avril 2000  
Future therapies in allergology. Recombinant cytokines, anticytokines, cytokine receptor antagonists and costimulator molecule inhibitors. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique **40**(3) : 295-300.

90. **Trouvin JH** (2003). Sécurité sanitaire des OGM utilisés en thérapeutique  
Health security - GMOs in therapeutics. Annales pharmaceutiques francaises **61**(2) : 103-108.
91. **Tsang KY, Mingzhu ZHU, Even J, Gulley J, Arlen P and Schlom J** (2001). The infection of human dendritic cells with recombinant avipox vectors expressing a costimulatory molecule transgene (CD80) to enhance the activation of antigen-specific cytolytic T cells. Cancer research Baltimore **61**(20) : 7568-7576.
92. **Tuboly T, Yu W, Bailey A, Erickson L, Nagy E, Toutant JP, Balazs E** (2001). Development of oral vaccine in plants against transmissible gastroenteritis virus of swine. Molecular farming: La Grande Motte, 3-6 September 2000. Science update Paris.
93. **Uzan G** (2004). Utilisation thérapeutique des cellules souches. II. Les cellules souches adultes  
Therapeutic use of stem cells: II. Adult stem cells. La Revue du praticien Paris **54**(14) : 1515-1527.
94. **Vallier L, Samarut J** (2001). Mise au point d'un système d'expression inductible dans les cellules Souches Embryonnaires  
An efficient system for conditional gene expression in embryonic stem cells.
95. **Van Beusechem VW, Mastenbroek DCJ, Van Den Doel PB, Lamfers MLM, Grill J, Wurdinger T, Haisma HJ, Pinedo HM and Gerritsen WR** (2003). Conditionally replicative adenovirus expressing a targeting adapter molecule exhibits enhanced oncolytic potency on CAR-deficient tumors. Gene therapy Basingstoke **10**(23) : 1982-1991.
96. **Weber A** (2003). Les cellules souches: espoir de la thérapie cellulaire  
Stem cells: hope for cell therapy. Pathologie et biologie Paris **51**(7) : 432-433.
97. **Weigel KKA, Srivastava A and Morinet Fc** (2002). Recombinant human parvovirus B19 vectors. Les parvovirus  
The parvovirus. Pathologie et biologie Paris **50**(5) : 295-306.
98. **Yotnda P, Savoldo B, Charlet BN, Rooney C and Brenner M** (2004). Targeted delivery of adenoviral vectors by cytotoxic T cells. Blood **104**(8) : 2272-2280.
99. **Zuber G** (2004). Nanoparticules d'ADN: Nanobiotechnologies: des avancées pour les sciences du vivant  
DNA nanoparticles. Biofutur Puteaux **249**: 46-49.

## 7 LISTES DES LABORATOIRES CNRS

### 7.1 Laboratoires identifiés grâce au corpus

	Laboratoire		Département Scientifique
UPR9036	<b>Bioénergétique et ingénierie des protéines</b>	MARSEILLE CEDEX 20	SDV
UMR5561	<b>Biogéosciences-Dijon</b>	DIJON	SDU
UMR6191	<b>Biologie cellulaire et moléculaire des plantes et des bactéries</b>	ST PAUL LES DURANCE CEDEX	SDV
UMR7622	<b>Biologie du développement</b>	PARIS CEDEX 05	SDV
UMR7087	<b>Biologie et thérapeutique des pathologies immunitaires</b>	PARIS CEDEX 13	SDV
URA2185	<b>Biologie structurale et agents infectieux</b>	PARIS CEDEX 15	SDV
UMR5504	<b>Biotechnologie et bioprocédés</b>	TOULOUSE CEDEX 4	SPI
UMR5547	<b>Centre de biologie du développement</b>	TOULOUSE CEDEX 4	SDV
UPR4301	<b>Centre de biophysique moléculaire</b>	ORLEANS CEDEX 2	SC
UPR2167	<b>Centre de génétique moléculaire</b>	GIF SUR YVETTE CEDEX	SDV
UMR5534	<b>Centre de génétique moléculaire et cellulaire</b>	VILLEURBANNE CEDEX	SDV
UMR5160	<b>Centre de Pharmacologie et Biotechnologies pour la Santé (CPBS)</b>	MONTPELLIER CEDEX 5	SDV
UMR8115	<b>Centre de recherche et d'applications sur les thérapies géniques</b>	EVRY CEDEX	SDV
FRE2593	<b>Centre de recherches de biochimie macromoléculaire</b>	MONTPELLIER CEDEX 5	SDV
UMR8019	<b>Centre lillois d'études et de recherches sociologiques et économiques</b>	VILLENEUVE D'ASCQ CEDEX	SHS



	Laboratoire		Département Scientifique
UPR285	<b>Chimie des interactions moléculaires</b>	PARIS CEDEX 05	SC
UMR8601	<b>Chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques</b>	PARIS CEDEX 06	SC
UMR6521	<b>Chimie, électrochimie moléculaires et chimie analytique</b>	BREST CEDEX	SC
UMR176	<b>Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules</b>	PARIS CEDEX 05	SC
IFR27	<b>Département réponse et dynamique cellulaire</b>	GRENOBLE CEDEX 9	SDV
UMR8542	<b>Développement et évolution du système nerveux</b>	PARIS CEDEX 05	SDV
UMR218	<b>Dynamique nucléaire et plasticité du génome</b>	PARIS CEDEX 05	SDV
UMR5557	<b>Ecologie microbienne</b>	VILLEURBANNE CEDEX	SDV
UMR7608	<b>Fluides, automatique, systèmes thermiques</b>	ORSAY CEDEX	SPI
UMR6061	<b>Génétique et développement</b>	RENNES CEDEX	SDV
UPR1983	<b>Génétique moléculaire et intégration des fonctions cellulaires</b>	VILLEJUIF CEDEX	SDV
UMR6022	<b>Génie enzymatique et cellulaire. Reconnaissance moléculaire et catalyse</b>	COMPIEGNE CEDEX	SDV
FRE2939	<b>Génome et cancer</b>	VILLEJUIF CEDEX	SDV
UMR5162	<b>Génomique fonctionnelle des trypanosomatides</b>	BORDEAUX CEDEX	SDV
UMR2027	<b>Génotoxicologie et cycle cellulaire</b>	ORSAY CEDEX	SDV
UMR6037	<b>Glycobiologie et transports chez les végétaux</b>	MONT ST AIGNAN CEDEX	SDV
UMR6579	<b>Groupement de Recherche en Économie Quantitative d'Aix-Marseille</b>	MARSEILLE	SHS
IFR23	<b>IFR multidisciplinaire sur les peptides</b>	MONT ST AIGNAN CEDEX	SDV
UPR9021	<b>Immunologie et chimie thérapeutiques</b>	STRASBOURG CEDEX	SDV

	Laboratoire		Département Scientifique
UMR8527	<b>Immunopathologie cellulaire des maladies infectieuses</b>	LILLE CEDEX	SDV
FRE2738	<b>Ingénierie des protéines</b>	MARSEILLE CEDEX 20	SDV
UMR8104	<b>Institut Cochin</b>	PARIS	SDV
UMR8619	<b>Institut de biochimie et biophysique moléculaire et cellulaire</b>	ORSAY CEDEX	SDV
UMR5095	<b>Institut de biochimie et génétique cellulaires</b>	BORDEAUX CEDEX	SDV
UMR6216	<b>Institut de biologie du développement de Marseille Luminy</b>	MARSEILLE CEDEX 09	SDV
UMR5086	<b>Institut de biologie et chimie des protéines</b>	LYON CEDEX 07	SDV
UPR2357	<b>Institut de biologie moléculaire des plantes</b>	STRASBOURG CEDEX	SDV
UMR5075	<b>Institut de biologie structurale</b>	GRENOBLE CEDEX 1	SC
IFR88	<b>Institut de biologie structurale et microbiologie</b>	MARSEILLE CEDEX 20	SDV
UPR2301	<b>Institut de chimie des substances naturelles</b>	GIF SUR YVETTE CEDEX	SC
UMR7104	<b>Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire</b>	ILLKIRCH CEDEX	SDV
UMR8621	<b>Institut de génétique et microbiologie</b>	ORSAY CEDEX	SDV
UPR1142	<b>Institut de génétique humaine</b>	MONTPELLIER CEDEX 5	SDV
UMR5535	<b>Institut de génétique moléculaire de Montpellier</b>	MONTPELLIER CEDEX 5	SDV
UMR6543	<b>Institut de signalisation, biologie du développement et cancer</b>	NICE CEDEX 2	SDV
IFR116	<b>Institut fédératif de recherches Alfred Jost</b>	PARIS	SDV
IFR13	<b>Institut Paris-sud cytokines</b>	CLAMART	SDV
FR2195	<b>Institut Universitaire Européen de la Mer</b>	PLOUZANE	SDU

	Laboratoire		Département Scientifique
UMR6026	<b>Interactions cellulaires et moléculaires</b>	RENNES CEDEX	SDV
UMR6544	<b>Interactions cellulaires neuroendocriniennes</b>	MARSEILLE CEDEX 20	SDV
UMR5161	<b>Laboratoire de biologie moléculaire de la cellule</b>	LYON CEDEX 07	SDV
UMR6001	<b>Laboratoire de chimie bioorganique</b>	NICE CEDEX 2	SC
UMR7091	<b>Laboratoire de génétique moléculaire de la neurotransmission et des processus neurodégénératifs</b>	PARIS	SDV
UMR5100	<b>Laboratoire de microbiologie et génétique moléculaires</b>	TOULOUSE CEDEX 4	SDV
UMR7033	<b>Laboratoire de physicochimie biomoléculaire et cellulaire</b>	PARIS CEDEX 05	SC
UMR5168	<b>Laboratoire de physiologie cellulaire végétale</b>	GRENOBLE CEDEX 9	SDV
UMR7563	<b>Laboratoire d'énergétique et de mécanique théorique et appliquée</b>	VANDOEUVE LES NANCY CEDEX	SPI
UMR5810	<b>Laboratoire des aminoacides - peptides et protéines</b>	MONTPELLIER CEDEX 2	SC
UMR5022	<b>Laboratoire d'étude de l'apprentissage et du développement</b>	DIJON CEDEX	SDV
UMR104	<b>Laboratoire d'étude des microstructures</b>	CHATILLON CEDEX	SPM
UMR7569	<b>Laboratoire environnement et minéralurgie</b>	VANDOEUVE LES NANCY CEDEX	SDU
URA2210	<b>Maladies neurodégénératives : mécanismes, thérapeutiques et imagerie</b>	ORSAY CEDEX	SDV
UMR6142	<b>Médicaments : Dynamique Intracellulaire et Architecture Nucléaire</b>	REIMS CEDEX	SPI
UMR2585	<b>Microbiologie et génétique moléculaire</b>	THIVERVAL GRIGNON	SDV
UMR5018	<b>Neurobiologie, plasticité tissulaire et métabolisme énergétique</b>	TOULOUSE CEDEX 4	SDV

	Laboratoire		Département Scientifique
UMR5073	<b>Organisation moléculaire (évolution et matériaux fluorés)</b>	MONTPELLIER CEDEX 5	SC
UMR8612	<b>Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie</b>	CHATENAY MALABRY CEDEX	SC
UMR6101	<b>Physiologie moléculaire de la réponse immune et des lymphoproliférations</b>	LIMOGES CEDEX	SDV
UMR6522	<b>Polymères, biopolymères, membranes</b>	MONT ST AIGNAN CEDEX	SC
URA2096	<b>Protéines membranaires transductrices d'énergie</b>	GIF SUR YVETTE CEDEX	SDV
UMR7596	<b>Recherches épistémologiques et historiques sur les sciences exactes et les institutions scientifiques</b>	PARIS CEDEX 05	SHS
URA1930	<b>SIDA et autres infections virales persistantes</b>	PARIS CEDEX 15	SDV
UMR7509	<b>Substances naturelles : structure, évolution, réactivité</b>	STRASBOURG CEDEX 2	SC
UMR6052	<b>Synthèses et activations de biomolécules</b>	RENNES	SC
UMR2714	<b>Systèmes Macromoléculaires et Physiopathologie Humaine (SMPH)</b>	LYON	SC
UPS44	<b>Transgénèse et archivage d'animaux modèles</b>	ORLEANS CEDEX 2	SDV
URA2128	<b>Unité de chimie organique</b>	PARIS CEDEX 15	SC
UMR8151	<b>Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique (UPCG)</b>	PARIS CEDEX 06	SC
UMR168	<b>Unité physico-chimie Curie</b>	PARIS CEDEX 05	SC
UMR8121	<b>Vectorologie et transfert de gènes</b>	VILLEJUIF CEDEX	SDV
UMR5537	<b>Virologie et pathogenèse virale</b>	LYON CEDEX 08	SDV

## 7.2 Laboratoires identifiés à l'aide des recherches sur internet

	Laboratoire		Département Scientifique
UPR9025	<b>Laboratoire d'Enzymologie Interfaciale et de Physiologie de la Lipolyse (EIPL)</b>	MARSEILLE	SDV
UMR5086	<b>Institut de Biologie et Chimie des Protéines (IBCP)</b>	LYON	SDV
UMR5089	<b>Institut de pharmacologie et de biologie structurale</b>	TOULOUSE	SDV
UMR5203	<b>Institut de génomique fonctionnelle</b>	MONTPELLIER	SDV
UMR5543	<b>Physiologie et physiopathologie de la signalisation cellulaire</b>	BORDEAUX	SDV
UMR6102	<b>Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML)</b>	MARSEILLE	SDV
UMR6184	<b>Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie (NICN)</b>	MARSEILLE	SDV
UMR7060	<b>Laboratoire de neurobiologie des réseaux sensorimoteurs</b>	PARIS	SDV
UMR7592	<b>Institut Jacques Monod (IJM)</b>	PARIS	SDV
UMR8113	<b>Laboratoire de Biotechnologie et Pharmacologie génétique Appliquée (LBPA)</b>	CACHAN VILLEJUIF	SDV
UMR8126	<b>Interactions moléculaires et cancer</b>	VILLEJUIF	SDV
URA2581	<b>Bases génétiques et moléculaires des interactions de la cellule eucaryote</b>	PARIS	SDV