

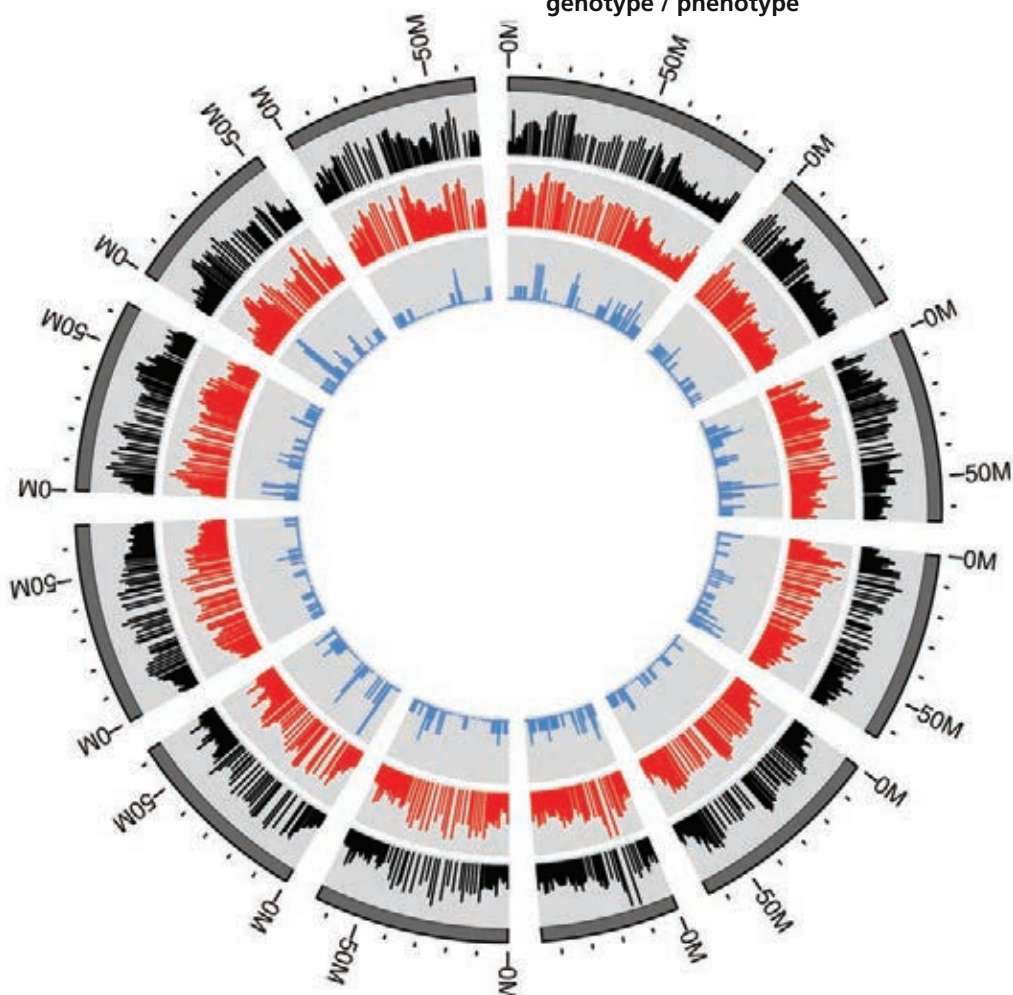
# 18 Métaomique

Loisirs & Culture
Énergie, Mobilité, Numérique
<b>ENVIRONNEMENT</b> , Habitat, <b>SANTÉ ET BIEN-ÊTRE</b> , Sécurité
<b>ALIMENTATION</b>

► Correspond à  
une technologie clé 2015

## MOTS CLÉS

Biomarqueurs – expression  
génique – métabolismes – lien  
génotype / phénotype



## Définition et périmètre

La métaomique regroupe des technologies permettant d'appréhender dans leur globalité des systèmes biologiques complexes et dynamiques. Elle permet d'étudier en quantités massives des données, telles qu'un ensemble de gènes (génomique<sup>1</sup>), d'ARN (transcriptomique), de protéines (protéomique<sup>2</sup>), de métabolites (métabolomique). La génomique, la transcriptomique et la protéomique permettent de caractériser l'expression du patrimoine génétique; la métabolomique complète l'analyse fonctionnelle, à travers l'identification et la quantification simultanées de milliers de métabolites (acides aminés, sucres, acides gras...) présents dans un échantillon biologique. L'effet de perturbations physiologiques, toxicologiques, génétiques ou nutritionnelles peut ainsi être analysé à travers l'étude des métabolites, soit parce qu'ils présentent un intérêt intrinsèque, soit parce qu'ils sont le reflet d'une activité biologique d'intérêt. Ils sont alors utilisés comme biomarqueurs : biomarqueurs de dépistage, biomarqueurs prédictifs d'efficacité, biomarqueurs de diagnostic... L'identification de biomarqueurs précoces permet d'intégrer une dimension prédictive sur les effets d'une perturbation à long terme.

La métabolomique est la technologie la plus récente parmi celles de la métaomique et la plus porteuse d'innovation. Elle permet une analyse plus poussée de l'expression des gènes et des interactions entre génome et environnement. Les principales techniques utilisées par la métabolomique sont la chromatographie liquide haute performance, la chromatographie en phase gazeuse et l'électrophorèse capillaire (méthodes de séparation), couplées à la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire ou la spectrométrie de masse (méthodes de détection). La tendance est à une investigation des données obtenues à plusieurs niveaux d'une cellule : cellule dans son ensemble, différents métabolites, fluides... et à l'intégration de ces données, de manière à appréhender les liens entre génotypes et phénotypes, ainsi que d'approfondir les interactions entre gènes et environnement.

Le principal champ d'application de la métaomique est la santé, en particulier la découverte de biomarqueurs (pour diagnostiquer et évaluer la progression

des maladies), la découverte de médicaments (études de toxicologie, études précliniques, études pharmacocinétiques), et le diagnostic moléculaire. Les aires thérapeutiques les plus explorées jusqu'à présent sont celles qui correspondent à des ensembles complexes et dynamiques : l'oncologie, qui constitue le segment le plus important, suivie par les dysfonctionnements du système nerveux central et les troubles du système cardiovasculaire. A plus long terme, la métaomique ouvre la voie vers la médecine personnalisée, c'est-à-dire le choix d'un traitement particulier pour chaque patient en fonction de ses spécificités génétiques et environnementales, voire de la médecine prédictive.

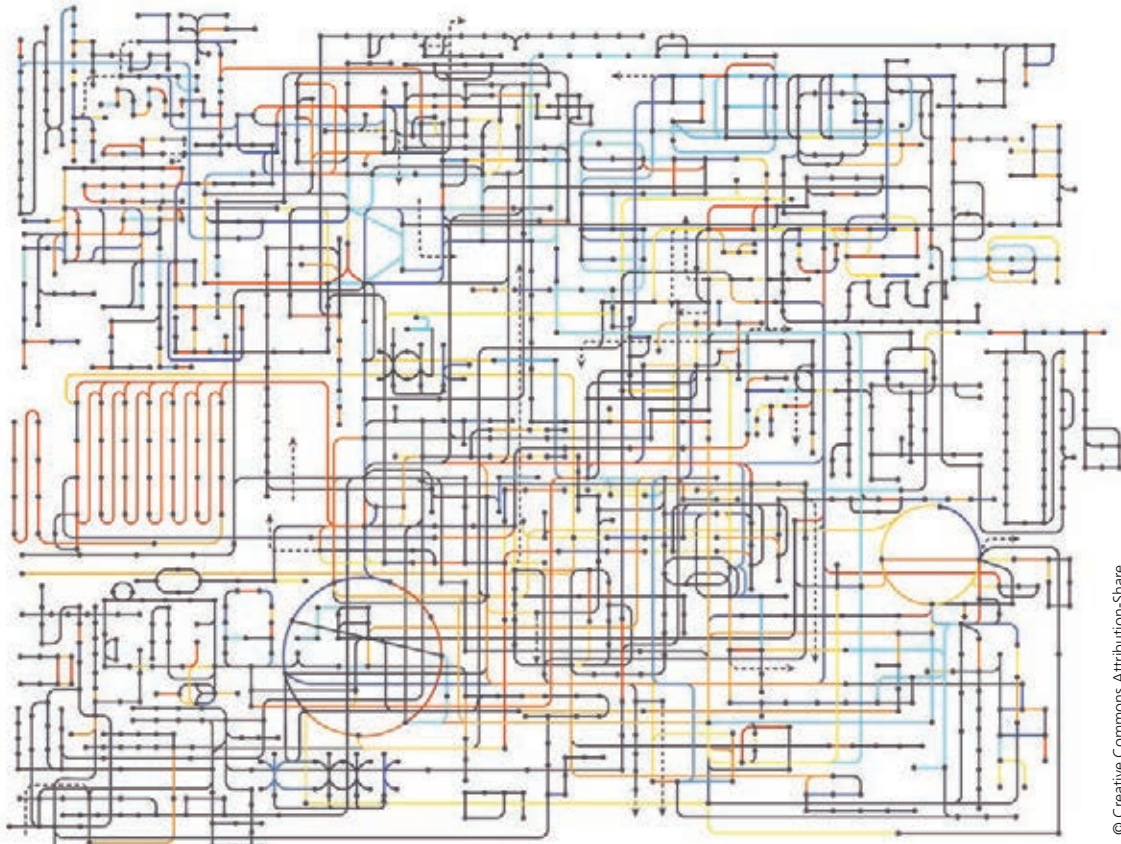
La métaomique trouve également des applications dans d'autres secteurs, notamment l'alimentation (épidémiologie nutritionnelle, nutriginomique, sécurité alimentaire ou amélioration variétale des végétaux) et l'environnement (analyse de milieux complexes).

Dans le secteur de l'alimentation, la métaomique permet des approches d'épidémiologie nutritionnelle, soit la caractérisation des consommations alimentaires individuelles. Les nouveaux outils fournis par la métaomique visent à évaluer la réponse métabolique aux régimes alimentaires, c'est-à-dire en nutriginomique les interactions entre gènes et nutriments. Grâce à un phénotypage des métabolites de nutriments et micro-constituants après digestion, les interactions entre génotype, alimentation et métabolisme sont étudiées et mises en relation avec la prévention des maladies métaboliques ou chroniques (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancers...) Dans le domaine de la sécurité alimentaire, la métabolomique a été utilisée par exemple pour rendre compte de la qualité et de la valeur nutritive des aliments ou pour détecter l'exposition des aliments à un contaminant. À plus long terme, la métaomique ouvre les portes vers la biologie prédictive, et pourrait ainsi permettre de prédire l'évolution bactériologique des aliments et renforcer les dispositifs de sécurité alimentaire.

La métabolomique est également un outil pour analyser les perturbations des espèces végétales, issues de stress biotique ou abiotique ou de la présence de contaminants, en complément des analyses génomiques ou protéomiques. Elle permet ainsi d'évaluer la diversité dans les variétés végétales et d'analyser le comportement des variétés dans leur environnement, ou leur réaction à tel ou tel produit, et même de sélectionner des traits de résistance aux différents stress pour accélérer les processus d'améliorations variétales.

1 – Cf. fiche « Ingénierie génomique »

2 – Cf. Fiche « Protéomique », Rapport Technologies Clés 2010, DGE



© Creative Commons Attribution-Share

Enfin, dans le secteur de l'environnement, la métabolomique est une approche puissante pour découvrir des profils de biomarqueurs indiquant des réponses biologiques qui résultent d'expositions à des toxiques environnementaux. Elle peut ainsi rechercher au sein de tous les compartiments environnementaux (eau, sol, atmosphère) des marqueurs reflétant les modifications des conditions d'exposition, en lien avec les évolutions climatiques ou sociétales. Elle permet également d'identifier de nouvelles souches bactériennes, ou de suggérer des pistes pour identifier les voies métaboliques impliquées dans ces réponses, voire déterminer les mécanismes de toxicité de certaines molécules.

### Pourquoi cette technologie est-elle clé ?

La métaomique, et principalement la métabolomique, est porteuse d'innovation dans tous les domaines des sciences du vivant. Elle permet une vision globale, simultanée et dynamique des phénomènes survenant au sein d'une cellule, d'un organisme ou d'un métabolisme, et ainsi d'élargir le prisme d'observation, tout

en intégrant les interactions entre le génome et l'environnement. L'impact sur l'étude de phénomènes intervenant dans des systèmes complexes, en particulier les milieux comme l'air, le sol ou l'eau, ou sur des maladies multifactorielles, comme l'obésité ou le diabète Type 2, est substantiel. En outre, la métabolomique introduit une dimension prédictive dans les diagnostics à travers l'identification de marqueurs précoces, et ouvre la voie vers une médecine non plus seulement curative mais également prédictive.

Enfin, la métaomique s'applique à des domaines aux enjeux très importants : santé et découverte de nouveaux traitements médicaux, alimentation et améliorations d'espèces et variétés agricoles, environnement et préservation de la biodiversité...

### Liens avec d'autres technologies clés

■ **Ingénierie génomique** : le séquençage d'ADN est un des outils de base de la génomique, l'un des piliers de la métaomique ;

■ **Microfluidique** : la microfluidique est un outil utilisé en instrumentation dans les différentes technologies de la métaomique, notamment le séquençage génétique ;

■ **Modélisation, simulation et ingénierie numérique** : ces technologies sont un outil puissant pour évaluer le comportement de métabolites dans un environnement complexe, donc par exemple la pertinence de biomarqueurs ;

■ **Procédés relatifs à la chimie verte** : la métaomique fournit des méthodes d'analyse des caractéristiques et du comportement de différentes cellules, molécules et microorganismes intervenant dans la chimie verte ;

■ **Solutions innovantes de protection et de stimulation des végétaux** : les technologies de la métaomique permettent d'étudier les mécanismes de défense et de croissance des plantes, ainsi que l'impact de l'environnement sur ceux-ci, et également d'identifier les molécules ou organismes stimulateurs ;

■ **Souches de probiotiques pour la biopréservation et la nutrition** : la sélection et le développement de souches de probiotiques fait intervenir des technologies de métaomique afin d'étudier les caractéristiques, la croissance et le comportement de microorganismes et de cellules dans des environnements complexes ;

■ **Valorisation et intelligence des données massives** : la métaomique génère des données en très grande quantité, que les technologies de valorisation et d'intelligence des données massives permettent de traiter et d'interpréter.

## Les marchés

Le marché global de la métaomique recouvre toutes les applications des diverses technologies qu'elle renferme (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique). Il s'agit d'un marché émergent bien qu'en croissance.

Le marché de la métabolomique, incluant les instruments et équipements de bioanalyse, les applications de la métabolomique et les outils bioinformatiques, est estimé à 712 millions de dollars en 2012 et un chiffre d'affaires d'1,4 milliard de dollars est attendu en 2017<sup>3</sup>. Les acteurs de la métabolomique sont des

équipementiers tels qu'Agilent, Bruker, Thermo Fisher ou Shimadzu; l'analyse métabolomique est dominée par des leaders comme Metabolon, Biocrates Life Sciences, Metanomics Health et HMT, et des compagnies de bioinformatique telles qu'Accelrys, Chenomx, HighCHem ou nonlinear. Ces grands acteurs sont bien ancrés dans le marché, et peu de nouveaux entrants de même taille sont attendus dans les prochaines années, bien que quelques PME aient réussi à se positionner. La croissance de ce marché se fait donc surtout par le développement de nouvelles lignes de produits basés sur la métabolomique, et un nombre croissant de collaborations entre académiques et industriels (Metahub...).

Concernant les marchés d'application, le marché global des biomarqueurs était de l'ordre de 15 milliards de dollars en 2012, et devrait atteindre environ 40 milliards de dollars à horizon 2020<sup>4</sup>. C'est un marché qui connaît une croissance soutenue, poussé notamment par une demande importante en diagnostics compagnons ; la métaomique, incluant génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique, constitue le segment le plus important de ce marché, et les avancées technologiques dans ces domaines sont un moteur essentiel de sa croissance.

## Les défis technologiques à relever

La métaomique suppose des analyses à grande échelle, nécessitant des capacités technologiques variées et une expertise transdisciplinaire, pour l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et la prise en charge du grand nombre de données générées. De nombreux outils analytiques sont nécessaires, dont certains sont coûteux et complexes à utiliser, ce qui représente un défi supplémentaire.

Concernant plus spécifiquement la métabolomique, le principal facteur limitant son développement est l'identification des métabolites. Actuellement, seuls 15 à 20 % des signaux détectés sont annotés et les métabolites correspondants identifiés par les équipements. Le principal enjeu pour son développement est donc la caractérisation et l'annotation de métabolites ainsi que de leur mécanisme d'action, qui reste en majorité assurée par la recherche académique. Des avancées considérables doivent être faites sur ce front,

3 – Données de BCC Research

4 – Données de BCC Research, MarketsandMarkets, LEEM



les bases de données actuelles de biomarqueurs étant encore très insuffisantes. L'étape suivante consistera en la validation de ces biomarqueurs, qui supposera des tests en grand nombre sur des populations variées pour évaluer leur robustesse et leur pertinence. Cette activité pourrait être assurée par des PME, dans la mesure où elle demande le traitement haut débit de milliers d'échantillons avec des méthodes d'analyse relativement simples. Cela suppose cependant que des kits d'analyse métabolomique simples soient développés par les équipementiers et commercialisés à destination des entreprises. Des compétences d'interprétation des résultats doivent également être mobilisées, le savoir-faire en analyse et traitement des données étant essentiel sur ce marché.

Par ailleurs, le manque de fiabilité et de reproductibilité des résultats sont souvent perçus comme des limites importantes au développement de la métabolomique. Très peu de données publiques sont disponibles ; le grand nombre de données générées par la technologie, ainsi que l'impact de nombreux facteurs, comme la variabilité inter-individus ou les habitudes alimentaires, sur le métabolisme, rendent l'interprétation des résultats très complexe.

Le développement et la standardisation des outils et méthodes d'analyse bioinformatiques, ainsi que la constitution de bases de données qui fait l'objet de plusieurs initiatives (projet européen EURRECA, projet ANR METAPROFILE, projet IbiSA MetabDB), devraient faciliter le traitement et l'interprétation biologique des données enregistrées. En outre, des méthodes permettant de visualiser la distribution spatiale des métabolites, ainsi que de mesurer la dynamique métabolique grâce à la fluxomique<sup>5</sup>, se développent également et pourront apporter de nouveaux éléments d'interprétation.

## Les défis commerciaux et d'usage à relever

Le premier défi commercial consiste à communiquer autour du potentiel et de la valeur ajoutée de la métabolomique, et à éduquer les futurs utilisateurs au-delà des adopteurs précoces, notamment au sein des industriels. En effet, si la génomique, la transcriptomique et,

dans une moindre mesure, la protéomique sont plus matures, la métabolomique est une technologie émergente, moins populaire et moins acceptée. Les systèmes complexes étudiés faisant intervenir de nombreux facteurs, la reproductibilité des résultats est un défi qui fait augmenter les coûts logistiques d'exploitation de la métabolomique, ce qui est perçu par les industriels comme une barrière, le retour sur investissement n'apparaissant pas toujours clairement. Les industriels font donc face à un enjeu très important de communication sur les succès et l'intérêt de la méthode, afin de développer une demande dynamique.

En second lieu, une offre variée et pertinente sur la métabolomique doit être consolidée, en particulier face à une concurrence très dynamique aux États-Unis et au Japon. Pour cela, plusieurs défis doivent être relevés :

- Disposer d'une bibliothèque de métabolites annotés et validés la plus complète possible, bibliothèque qui peut être centrée sur un type de métabolite donné (lipides, biomarqueurs spécifiques...);
- Anticiper les difficultés liées à la propriété intellectuelle des données générées grâce à la métabolomique. En effet, les industriels et les prestataires de service préfèrent souvent garder un avantage compétitif et ne pas mettre en commun les données ;
- Élargir la gamme de types d'échantillons pouvant être analysés tout en garantissant leur intégrité aux différentes étapes du processus, par exemple grâce au développement de kits de prétraitement ou d'accompagnement à la définition de protocoles expérimentaux ;
- Maintenir la compétitivité de l'offre en termes de méthodes d'analyse (séparation et détection) malgré le coût conséquent des équipements qui constitue une barrière forte pour les PME ;
- Garantir une offre bioinformatique adaptée à la quantité de données générées et permettant d'assurer l'interprétation biologique des résultats.

## Les enjeux réglementaires

Le principal enjeu réglementaire pour les domaines d'application de la métabolomique consiste en l'inclusion et la définition légale de la notion de biomarqueurs. Si cette notion est bien acceptée dans le domaine de la santé, elle n'existe pas encore dans la réglementation, ce qui est problématique dans les

<sup>5</sup> – La fluxomique est l'étude des flux de fluides et molécules à l'intérieur de cellules.

études toxicologiques et les essais cliniques dans la mesure où les nombreuses données générées n'ont pas toujours de cadre légal. En outre, la notion de biomarqueurs est encore très nouvelle en épidémiologie nutritionnelle ou dans le secteur des analyses environnementales. L'intégration des biomarqueurs dans les réglementations régissant ces domaines aiderait au développement de la métabolomique.

Dans le secteur agroalimentaire, la reconnaissance des allégations santé pour les aliments par l'EFSA est un enjeu majeur. En effet, en l'absence de cette reconnaissance, les industriels agroalimentaires ne peuvent exploiter les résultats des recherches métabolomiques, par exemple pour des aliments visant à prévenir la survenue de maladies métaboliques, comme l'obésité ou le diabète Type 2.

## Analyse AFOM

### ATOUTS

Force de recherche dynamique et structurée

Acteurs académiques d'envergure internationale

### FAIBLESSES

Peu de leaders industriels sur la métabolomique, notamment positionnés sur la métabolomique

### OPPORTUNITÉS

Marchés applicatifs très dynamiques (biomarqueurs, sécurité alimentaire)

Technologies permettant de passer de l'analyse d'un type cellulaire à l'étude des interactions entre « individus » dans des systèmes complexes et dynamique, pouvant également regrouper différents types cellulaires

Technologies permettant d'étudier directement les impacts de l'environnement sur l'expression génique et le phénotype

### MENACES

Facteur limitant de l'annotation et l'interprétation des données

Lourdeur des coûts pour les petites entreprises

Concurrence des États-Unis et du Japon, notamment sur les biomarqueurs

---

## Facteurs clés de succès et recommandations

### Concernant les PME :

- Réunir une taille critique de compétences permettant d'adresser les différents marchés cibles, ou se positionner sur un marché spécifique avec une offre dédiée intégrant différentes technologies d'analyse ;
- Se positionner sur les nouvelles technologies associées, notamment la fluxomique ou celles permettant d'analyser la distribution spatiale des métabolites ;
- Développer des actions concertées de communication avec l'ensemble des acteurs de la métaomique sur la valeur ajoutée de ces nouvelles technologies, en particulier la métabolomique.

### Concernant les pouvoirs publics :

- Privilégier les formations transdisciplinaires pour consolider les compétences humaines et la capacité à exploiter les technologies métaomiques (chimie, biologie, statistiques, bioinformatique, etc.) ;
  - Favoriser une harmonisation, au niveau européen ou international, des standards des -omiques, afin de faciliter le recueil, le traitement, la qualité et le stockage des informations extraites ;
  - Soutenir le développement de plateformes bioinformatiques de référence pour consolider l'expertise sur les analyses métaomiques.
- 

## Acteurs clés<sup>6</sup> :

### Organismes de recherche

Des compétences françaises de recherche sur la métaomique sont rassemblées aussi bien dans des EPST<sup>7</sup> tels que le **CNRS**, le **CEA**, l'**INRA**, l'**Inserm**, des EPIC<sup>8</sup> tels que le **Cirad**, que dans des structures physiques telles que l'**Institut Pasteur** ou le **Génopté d'Evry**. Concernant plus particulièrement la métabolomique : **Metabohub** est une infrastructure nationale en métabolomique et fluxomique qui fournit des outils de technologiques et des services aux organismes de recherche et aux entreprises ; le **Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique** (RFMF) œuvre à structurer et fédérer les communautés scientifiques francophones concernées par la métabolomique ; la **Plateforme Mallabar** (Métabolomique Appliquée à L'étude de LA Biodiversité mARine), inaugurée à Marseille début 2015, est destinée à ouvrir de nouvelles voies d'étude des organismes et environnements marins.

### Start-ups et PME

Plusieurs start-ups et PME françaises sont positionnées en métaomique : services d'analyse métabolomique (tel que **Phylogene**), génomiques ou protéomiques (tels que **Hybrigenics** et **HiFiBio**), développement et commercialisation de molécules thérapeutiques (tels que **Affichem** et **Metabolys**), découverte de biomarqueurs via la protéomique (tel que **Biosystems International**) ou la génomique (tel que **Ipsogen**).

### Grands groupes

Les grands groupes français sont absents du segment de l'instrumentation dans les différentes technologies de la métaomique. Cependant, ces technologies sont utilisées et maîtrisées par de grands acteurs français, notamment en santé, comme par exemple **bioMérieux** ou **Sanofi**.

---

6 – Pour les acteurs clés de la génomique, cf. fiche « Ingénierie génomique »

7 – Établissements Publics à caractère Scientifique et Technologique

8 – Établissements Publics à caractère Industriel et Commercial

### Écosystème de l'innovation

Les entreprises de la métaomique sont soutenues par divers pôles de compétitivité, comme par exemple

**Alsace BioValley, Medicen, Lyonbiopôle, Céréales Vallée, Axelera, IAR**, ainsi que divers instituts Carnot, tels que par exemple **Curie Cancer**.

## Position des acteurs français

Position des entreprises françaises dans la compétition mondiale	
En position de leadership	●
Dans la moyenne	
En retard	

Position des acteurs académiques français dans la compétition mondiale	
En position de leadership	●
Dans la moyenne	
En retard	