

# Médecine personnalisée : jusqu'où peut-on aller ? Un réel enjeu de recherche pour l'industrie pharmaceutique et ses partenaires

Par Marc BONNEFOI

Vice-président R&D de Sanofi France

Les travaux de R&D traditionnels menés par l'industrie pharmaceutique sont freinés par un mode de fonctionnement qui n'est plus adapté aux enjeux des systèmes de santé modernes. Le processus – identification d'une cible d'intérêt, développement d'une molécule active contre cette cible, test de cette molécule dans une ou plusieurs pathologies – se révèle à la fois long, onéreux et incertain.

*A contrario*, de par son fonctionnement novateur, la recherche translationnelle ouvre la voie à une médecine de précision s'intéressant d'abord au patient et aux mécanismes de sa pathologie pour mettre au point un traitement spécifique et ciblé.

Ce changement de paradigme qui fait passer depuis quelques années l'industrie pharmaceutique de l'ère de la chimie à celle des biotechnologies requiert une excellence scientifique et une refonte organisationnelle source d'innovations ouvertes. Les collaborations entre grands laboratoires, grands centres de recherche académiques, centres de soins et entreprises de biotechnologies favorisent l'essor de cette prise en charge toujours plus personnalisée.

Intégrant non seulement des facteurs médicaux, mais également comportementaux, environnementaux, éthiques... et renforcée par l'apport du *Big data*, la médecine du futur requiert également une adaptation des approches réglementaires ainsi que celle des payeurs. Mais elle répond, par ses opportunités, aux impératifs de croissance sanitaire et socio-économique des pays développés, appelant à des pilotages forts et à des gouvernances dédiées.

Les avancées techniques, technologiques et organisationnelles des trois dernières décennies ont favorisé une révolution de la prise en charge médicale. La Recherche et Développement (R&D) conduite par l'industrie pharmaceutique a notamment permis une amélioration à la fois quantitative et qualitative des traitements proposés aux patients. Si bien qu'aujourd'hui, nombre de pathologies autrefois considérées comme fatales sont guéries ou deviennent chroniques, avec un impact moindre sur la qualité de vie des malades.

Un long chemin reste toutefois à parcourir. Les traitements disponibles sur le marché ne permettent de traiter que 500

maladies, sur près de 7 000 connues, et se révèlent inefficaces pour près d'un patient sur deux. À cette inefficacité thérapeutique se couple un défi économique : l'explosion des dépenses de santé principalement liée à l'augmentation des maladies chroniques, qui représentent 75 % des dépenses médicales, pourrait menacer la pérennité des systèmes de soins.

Acteur central de la mise au point de nouveaux médicaments, la R&D pharmaceutique, par son expertise et la découverte récurrente de nouveaux champs d'application, a longtemps permis aux systèmes de soins de rester performants et de contribuer à améliorer les parcours

de santé des usagers. Mais cette R&D se voit désormais confrontée à ses limites intrinsèques, dans un contexte d'attentes d'innovations et de contraintes économiques toujours plus fortes.

### **La R&D traditionnelle : un axiome de base mal adapté aux besoins d'innovation thérapeutique**

La R&D « traditionnelle » repose sur un processus expérimental lourd et globalisant. Son principe premier consiste à repérer une cible de l'organisme sain qui soit susceptible d'être à l'origine de certaines pathologies. Ainsi, par exemple, la HMG CoA réductase est une enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol, son inhibition pourrait par conséquent réduire l'hyperlipidémie. Débute ensuite une longue phase d'identification et de synthèse par expérimentations successives d'une molécule qui soit capable d'agir sur la cible (dans l'exemple choisi, un inhibiteur de la HMG CoA réductase). Une fois synthétisée, cette molécule active est alors testée pour évaluer son efficacité potentielle. Le cas échéant, elle est transformée en médicament après de multiples phases d'étude se déroulant dans des conditions de plus en plus proches de celles de la « vie réelle ».

Concrètement, le développement d'un nouveau médicament demande du temps (de 10 à 15 ans), de lourds investissements (de 1 à 3 milliards de dollars, en moyenne) et de la chance (le taux d'échec approximatif est de 10 000 pour 1), car pour une cible intéressante comme la HMG CoA réductase, de très nombreuses cibles s'avèrent sans *relevance* des situations pathologiques qu'elles sont censées permettre de moduler. Cette complexité, couplée à des questions réglementaires et économiques, fait qu'un grand nombre de produits jugés *a priori* efficaces n'atteignent pas, en définitive, le stade de la mise sur le marché.

De moins en moins rentable pour l'industrie, ce modèle d'innovation scientifique appelle un changement de paradigme, une approche novatrice stimulée par l'essor de la recherche translationnelle.

### **La recherche translationnelle : décrypter la maladie pour mieux la combattre**

Le principe de la recherche translationnelle prend, en effet, le contrepied de la méthodologie classique de mise au point des traitements médicamenteux. Le point de départ de cette recherche n'est plus une cible particulière imaginée à partir de l'étude de l'organisme sain, mais la maladie elle-même. L'objectif est de décrypter les mécanismes pathologiques afin d'en identifier les « vulnérabilités » et de développer des molécules spécifiquement efficaces contre ces vulnérabilités. Il s'agit d'une approche originale rendue possible par les progrès scientifiques et médicaux réalisés ces dernières années, qui font passer les entreprises pharmaceutiques de l'ère de la chimie à celle de la biotechnologie. C'est une profonde mutation pour une industrie qui doit plus que jamais, non seulement s'ap-

puyer sur l'excellence scientifique de ses propres chercheurs, mais également la renforcer *via* la mise en place de collaborations externes en réseau. Aucun acteur de la recherche biomédicale ne disposant de tous les talents, ressources et technologies pour pouvoir maîtriser la complexité des maladies, cette innovation ouverte s'impose comme le nouveau mode de fonctionnement de la R&D. En multipliant les partenariats avec les plus grands centres de recherche académiques et de petites entreprises aux portefeuilles composés de produits très spécialisés, l'industrie pharmaceutique obtient une meilleure connaissance de la biologie des quelques maladies étudiées, ce qui augmente les chances de succès des projets de son portfolio et l'efficacité des traitements développés.

L'exemple de l'Alirocumab (Praluent®) illustre bien cette approche collaborative centrée sur la médecine translationnelle. Cet inhibiteur de la PCSK9 (une enzyme directement impliquée dans l'hypercholestérolémie, découverte par Catherine Boileau, de l'Hôpital Necker, à Paris <sup>(1)</sup>) est né de l'association entre Sanofi et la société biopharmaceutique Regeneron. Son mode de fonctionnement corrige un phénomène qui est observé chez certains malades, où un excès d'activité de la PCSK9 entraîne des troubles cardiovasculaires graves. Cela confère à l'Alirocumab – un anticorps monoclonal – une activité environ cinq fois supérieure à celle de la Simvastatine – une molécule chimique qui inhibe l'HMG CoA réductase –, qui est un traitement de référence.

Étude après étude, la R&D translationnelle démontre ainsi l'efficacité d'une action directe sur les mécanismes pathologiques et marque une première étape dans le déploiement de la médecine personnalisée.

### **Médicaments chimiques vs médicaments biologiques**

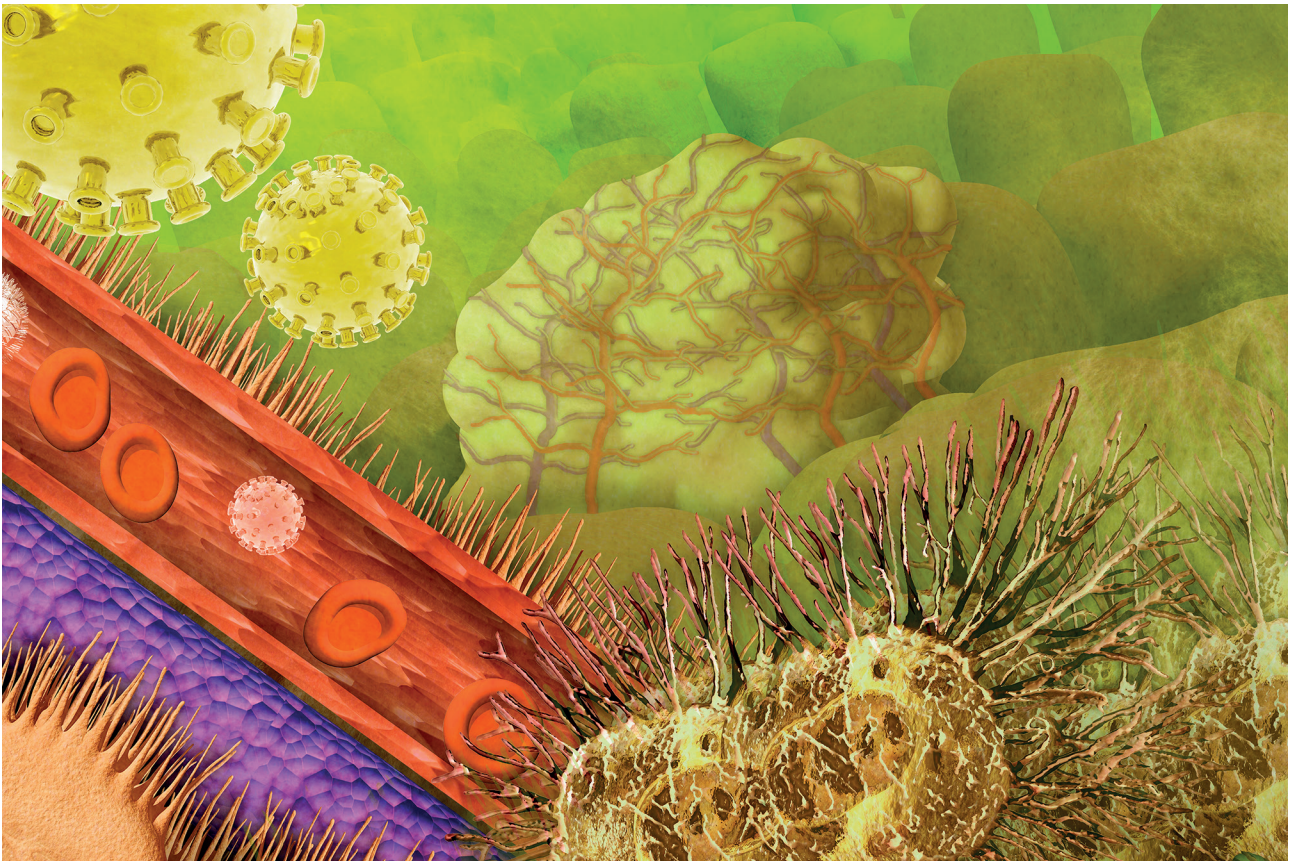
Les médicaments traditionnels représentent près de 90 % des produits pharmaceutiques commercialisés. Ils sont composés de petites molécules fabriquées par un processus chimique aisément reproductible.

*A contrario*, les médicaments biologiques sont de grosses molécules issues de cellules vivantes, dont le processus de synthèse est délicat à industrialiser. Deux des plus grandes familles de ces médicaments sont les protéines thérapeutiques (hormones, facteurs de croissance cellulaire, enzymes, etc.) et les anticorps monoclonaux thérapeutiques. Le nombre de médicaments biologiques en développement s'accroît d'année en année : on en dénombre près de 1 500 actuellement.

(1) ABIFADEL (M.), VARRET (M.), RABÈS (J. P.), ALLARD (D.), OUGUERRAM (K.), DEVILLERS (M.), CRUAUD (C.), BENJANNET (S.), WICKHAM (L.), ERLICH (D.), DERRÉ (A.), VILLÉGER (L.), FARNIER (M.), BEUCLER (I.), BRUCKERT (E.), CHAMBAZ (J.), CHANU (B.), LECERF (J. M.), LUC (G.), MOULIN (P.), WEISSENBACH (J.), PRAT (A.), KREMPF (M.), JUNIEN (C.), SEIDAH (N. G.) & BOILEAU (C.), "Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia", Nat. Genet. 34 (2), June 2003, pp. 154-156. Doi:10.1038/ng1161. PMID 12730697.



Photo © Carol & Mike Werner/Visuals Unlimited, Inc.-SPL-PHANIE



Traitement du cancer du tractus gastro-intestinal : image de synthèse montrant des gènes thérapeutiques ou médicaments (en haut à gauche et dans un vaisseau sanguin) utilisés comme nanovecteurs pour atteindre une cellule cancéreuse (en bas à droite).

« Ces dernières années, l'accent a porté tout particulièrement sur le renforcement de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les cancers par le biais de traitements adaptés aux particularités génétiques des tumeurs de chaque malade. »

### La médecine personnalisée : une réalité qui prend forme, mais qui se heurte à des interrogations pratiques et sociétales

La médecine personnalisée peut être définie comme une médecine de précision, qui va au-delà de la pathologie pour considérer l'ensemble des variables génétiques, comportementales et environnementales d'un patient de façon à établir un diagnostic et de proposer le traitement le plus efficace possible. Multifactorielle et polymorphe, cette démarche novatrice vient peu à peu se substituer à la médecine traditionnelle pour garantir une meilleure prise en charge, mais aussi pour réduire certains coûts du système sanitaire : diminution du nombre des bilans inadaptés et onéreux, réduction des délais d'analyse, limitation des prescriptions de médicaments inutiles, élimination de certains effets secondaires handicapants, gain d'années de vie en bonne santé...

Les possibilités offertes par les technologies les plus récentes, en particulier en matière de séquençage et d'analyses génétiques, font de la médecine personnalisée un complément, plus qu'une alternative au modèle traditionnel.

Ces dernières années, l'accent a porté tout particulièrement sur le renforcement de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les cancers par le biais de traitements adaptés aux particularités génétiques des tumeurs de chaque malade.

Promue par le Centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy et soutenue par de nombreux partenaires internationaux, dont Sanofi, l'étude MOSCATO vient de démontrer la faisabilité et l'efficacité (amélioration du pronostic pour 33 % des patients) de la mise en œuvre de techniques d'analyse à haut débit pour obtenir rapidement le portrait moléculaire de la tumeur de chaque patient et pouvoir ainsi les orienter vers les thérapies optimales. C'est une première étape vers l'extension de procédures individualisées qui s'appliqueront à d'autres champs médicaux au fur et à mesure de la démocratisation des dispositifs d'analyse génomique.

L'avènement annoncé de la médecine personnalisée se heurte néanmoins à diverses interrogations, notamment éthiques : proposer un traitement en fonction de résultats de portraits génétiques de patients ou de leur maladie ne se heurte-t-il pas au risque de développer une médecine à plusieurs vitesses en fonction des effets attendus ou non des traitements existants ?

C'est un questionnement auquel font écho les récents retours d'expériences de Merck & Co. et de Bristol-Myers Squibb (BMS). Ces deux laboratoires ont chacun développé une molécule efficace dans le traitement en seconde ligne (proposé après échappement au traitement standard) du cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules : Keytruda® pour le premier, et Opdivo® pour le second. Tous deux ont ensuite mené une étude visant à prouver l'intérêt d'utiliser leurs produits respectifs en première intention. Pour cela, Merck a inclus des patients présentant une forte concentration (> 50 %) d'un biomarqueur prédictif d'une bonne réponse au traitement. BMS a de son côté choisi d'ouvrir son étude à tous les malades, qu'ils soient ou non porteurs de ce biomarqueur. Résultat : l'étude de Merck s'est soldée par une réussite et celle de BMS, par un échec, en termes de comparaison d'efficacité avec le traitement de référence.

L'interrogation est donc fondée : faut-il proposer des médicaments aux seules personnes susceptibles de bien y répondre ? Les inégalités potentielles nées du fonctionnement même de la médecine personnalisée incitent par conséquent à optimiser ses mécanismes et son appropriation pour imaginer la médecine du futur.

### Demain, une R&D multifacette au service d'une médecine personnalisée accessible au plus grand nombre

Construite autour des « 4 P » (voir l'Encadré ci-contre), la médecine du futur doit s'appuyer sur une structure coopérative ouverte, de façon à renforcer la chaîne allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique pour les patients, en passant par la constitution et l'appariement de bases de données hétérogènes (biologiques, cliniques, environnementales...). Ce sont autant de leviers qui assureront à la R&D pharmaceutique la capacité d'apporter des solutions efficaces et applicables au plus grand nombre de patients sans discrimination, de façon à répondre aux considérations médicales et éthiques.

Les travaux de BioNTech, une entreprise de biotechnologie avec laquelle Sanofi a établi un partenariat, laissent déjà préfigurer cette R&D de demain. BioNTech développe notamment des traitements anticancéreux individualisés (IVAC, pour *Individualized Vaccine Against Cancer*). Ces vaccins contiennent des ARN messagers synthétisés extemporanément à partir de l'analyse des tumeurs du patient, de façon à correspondre spécifiquement aux mutations de ces dernières.

C'est donc une médecine « sur mesure » qui se profile – une médecine dont la capacité à apporter des réponses individuelles aux problématiques sanitaires actuelles incite non seulement à repenser la réglementation autour de la mise au point et de la production des médicaments, mais aussi à envisager des ajustements économiques pour faciliter la faisabilité et la disponibilité de produits synthétisés au cas par cas.

Autre enjeu majeur de la transformation de la R&D dans le domaine de la santé : l'utilisation du *Big data*. Le par-

tage itératif des données contribuera à l'amélioration des traitements, qu'ils soient médicamenteux ou liés à l'utilisation de dispositifs. Les grandes entreprises du secteur informatique (GAFAMS<sup>(2)</sup>) en ont pris conscience, au point qu'elles font désormais de la recherche génomique une priorité stratégique. Les laboratoires pharmaceutiques ont toute opportunité de s'adapter à cette nouvelle donne et à proposer leur expertise et leurs compétences à ces nouveaux acteurs de la santé, avec, à la clé, des collaborations synergiques qui permettront de construire une filière industrielle de haute valeur médicale, scientifique et économique.

Sanofi s'est ainsi associé à Google *via* sa filiale santé Verily pour fonder Onduo. Cette coentreprise détenue à parts et montants égaux a pour mission de concevoir et développer de nouveaux objets connectés dans le domaine du diabète. L'objectif est de tirer parti à la fois de l'expérience de Verily en matière d'électronique miniaturisée, de techniques analytiques et de développement de logiciels grand public, et du savoir-faire et de l'expérience cliniques de Sanofi pour proposer des traitements novateurs aux patients diabétiques.

#### Les 4 P de la médecine de demain

La médecine du futur quittera sa fonction purement curative pour privilégier une approche plurielle. Elle sera a) **prédictive** grâce à la connaissance des facteurs de prédisposition (génétiques, comportementaux, environnementaux...) du sujet, b) des stratégies de **prévention** pourront être mises en place sur la base de ces connaissances et les soins pourront être c) **personnalisés** en intégrant l'ensemble des données biologiques individuelles. Enfin, d) cette médecine sera **participative**, l'implication des patients étant indispensable pour une prévention et un traitement efficaces.

### L'innovation en matière de santé, un enjeu international

L'ensemble des acteurs de la santé s'accordent sur le rôle central de l'industrie pharmaceutique et de ses partenaires dans le renforcement et le déploiement de la médecine personnalisée. Un tel changement, moteur de croissance, ne peut être obtenu que par une volonté politique et un pilotage forts qui nécessitent la mise en place d'une gouvernance dédiée. Les autorités de santé en prennent progressivement conscience. Le *National Institutes of Health* (NIH) américain a, par exemple, alloué en 2016 une enveloppe de 55 millions de dollars à l'enrôlement d'un million de patients dans le programme gouvernemental *Precision Medicine Initiative*, tandis que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine publiait deux guides méthodolo-

(2) Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft et Samsung.

giques pour évaluer la validité clinique et analytique des tests de séquençage génétique de nouvelle génération.

La France a elle aussi mis en place au cours des dernières années un certain nombre de dispositifs et une nouvelle gouvernance favorisant les partenariats public-privé (Aviesan <sup>(3)</sup>) pour bénéficier des atouts de l'excellence de toutes les composantes de sa recherche nationale (les Investissements d'avenir, les fonds d'amorçage, le crédit impôt recherche...) et entrer ainsi de plain-pied dans la médecine du futur.

Il reste à créer un marché pérenne et durable pour une R&D pharmaceutique et des innovations qui se heurtent,

en pratique, aux enjeux du système de santé actuel : procédures lourdes, modèle économique du système hospitalier, prévalence de la culture de la sécurité et du principe de précaution sur la culture du risque et de l'innovation...

---

(3) *L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France, avec l'ambition d'accroître les performances de la recherche française en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence.*