

« *Innovations thérapeutiques : évolutions et tendances* »

Bernard MEUNIER, professeur invité

sur la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt (2014/2015)*

donnera sa leçon inaugurale le 06 novembre 2014

L'innovation thérapeutique n'est pas à la hauteur des espoirs qu'ont laissé entrevoir, ces 20 dernières années, les progrès fulgurants de la biologie moléculaire, de la génétique ou encore de la bioinformatique. Si certains domaines comme la cancérologie ont largement bénéficié de ces avancées, pour d'autres, l'innovation est au point mort.

Pourquoi n'avons nous pas de médicaments efficaces contre la maladie d'Alzheimer ? Des maladies comme le paludisme sont-elles des pathologies qui « rapportent trop peu » ? Qui, aujourd'hui, peut et doit prendre en charge les coûts et les risques d'une innovation thérapeutique efficace ? C'est autour de ces questions cruciales, des évolutions et les tendances dans le domaine des innovations thérapeutiques en ce début du 21^{ème} siècle, que le Pr Bernard Meunier a construit sa réflexion et son année d'enseignement.

« Nous avons trop peu d'exemples de réussite dans l'innovation thérapeutique en France pour nous abstenir d'une profonde réflexion sur la création de médicaments dans notre pays qui a été un acteur majeur dans ce domaine pendant une partie importante du 20ème siècle. Pour prendre des exemples : nous attendons toujours des médicaments efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer, et devant la résistance des bactéries aux "anciens" antibiotiques, nous constatons que notre arsenal thérapeutique n'a pas été renouvelé», explique Bernard Meunier. *« Les coûts de l'innovation thérapeutique sont de plus en plus élevés et les grands groupes pharmaceutiques abandonnent des domaines devenus peu rentables par rapport aux investissements nécessaires. Ils deviennent par ailleurs des acheteurs de candidats-médicaments ayant passé la phase critique de la validation de l'activité chez les premiers patients. Mais qui va financer la "vallée de la mort" dans l'innovation thérapeutique en France ? Cette phase cruciale de la création de nouveaux médicaments, entre la recherche fondamentale et la preuve de l'activité chez l'homme est celle de tous les risques. Il est temps grand temps d'y réfléchir».*

Vice-président de l'Académie des sciences depuis 2013 et directeur de recherche émérite au CNRS, Bernard Meunier se consacre depuis plus de 20 ans à la chimie thérapeutique. Il a travaillé avec ses équipes à l'élaboration de nouveaux traitements pour lutter contre le paludisme ou les maladies neurodégénératives comme Alzheimer.

Ses cours auront lieu les lundis à 16h00 à partir du 17 novembre. Un colloque, ***Innovations thérapeutiques : quelles stratégies pour dynamiser la mise au point de nouveaux médicaments ?***, se tiendra le 2 février 2015.

L'ensemble du cycle d'enseignement du Pr Bernard Meunier sera disponible en audio, vidéo et version anglaise sur www.college-de-France.fr

« Médicaments : abondance et pénurie »

Leçon inaugurale le 06 novembre 2014

En ce début du 21^{ème} siècle, dans les pays développés, nous avons une espérance de vie qui n'a jamais été aussi longue. Pour certains la période de la retraite va parfois égaler celle de l'activité. Les progrès de l'hygiène et de la médecine, la réduction de nombreux risques dans la vie professionnelle ou personnelle ont permis cet allongement de la vie. Atteindre les cent ans n'est plus réservé à une toute petite minorité de chaque génération. La disponibilité de nombreux médicaments efficaces, souvent à des prix inférieurs à ceux d'un paquet de cigarettes ont largement contribué à cet état de fait et pourtant, il existe actuellement un malaise vis-à-vis du domaine du médicament et de l'innovation thérapeutique, tant dans le grand public que chez les chercheurs.

Les progrès fulgurants de la biologie moléculaire et de la génétique, l'émergence des nouvelles méthodes d'études des maladies, la montée en puissance de la bioinformatique nous ont donné l'espoir tout au long des vingt dernières années que l'innovation thérapeutique allait connaître une efficacité nouvelle. Qu'en est-il ? Certains domaines comme la cancérologie ont largement bénéficié de ces avancées et l'arsenal thérapeutique a été largement renouvelé dans ce domaine, y compris avec l'arrivée de nouveaux traitements adaptés aux spécificités des nombreux et différents types de tumeurs, annonçant une médecine dite personnalisée, adaptée à chacun, mais souvent à des coûts qui mettent en danger les budgets de santé.

D'autres domaines thérapeutiques sont au point mort. Nous attendons toujours des médicaments efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer et devant la résistance des bactéries aux "anciens" antibiotiques, nous constatons que notre arsenal thérapeutique n'a pas été renouvelé. L'épidémie actuelle du virus Ebola nous rappelle que nous n'avons pas d'antiviraux ou de vaccins efficaces pour de nombreuses maladies virales. Trente ans après l'identification du virus du Sida, nous n'avons toujours pas de vaccin pour lutter contre cette maladie.

Les coûts de l'innovation thérapeutique sont de plus en plus élevés et les grands groupes pharmaceutiques abandonnent des domaines devenus peu rentables par rapport aux investissements nécessaires. Avec la mondialisation industrielle, la production de médicaments classiques quitte de plus en plus les pays développés pour se focaliser dans quelques usines en Inde ou en Chine. Qu'il advienne un incident dans l'une de ces usines et c'est l'approvisionnement d'intermédiaires clés dans la synthèse de médicaments essentiels qui est bloqué, conduisant à des ruptures d'approvisionnement sur les étagères de nos pharmacies.

Les grands groupes pharmaceutiques deviennent des acheteurs de candidats-médicaments ayant passé la phase critique de la validation de l'activité chez les premiers patients, se calant sur une stratégie proche de celles des grands groupes de la distribution des produits alimentaires, reportant la prise de risques chez les "producteurs", en l'occurrence les chercheurs et les créateurs de start-up. Qui va financer la "vallée de la mort" dans l'innovation thérapeutique en France ? Cette phase cruciale de la création de nouveaux médicaments, entre la recherche fondamentale et la preuve de l'activité chez l'homme est celle de tous les risques. Elle s'allonge de plus en plus et devient difficilement compatible avec la durée et les retours sur investissement du capital-risque habituel. De toute évidence, les États-Unis ont su mettre en place les outils permettant d'assurer le financement de l'innovation thérapeutique. Les sociétés de biotechnologies américaines des

années 1980-1990 sont maintenant les laboratoires des grands groupes pharmaceutiques et le tropisme des groupes européens vers cette partie du monde n'est pas près d'être modifié. Dans les domaines thérapeutiques délaissés par les grands groupes pharmaceutiques, nous avons certainement besoin de fondations alimentées par une défiscalisation de l'ISF, ou tout autre mode d'attraction de moyens financiers venant des personnes aisées que l'on souhaite garder dans notre pays.

Nous avons trop peu d'exemples de réussite dans l'innovation thérapeutique en France pour nous abstenir d'une profonde réflexion sur la création de médicaments dans notre pays qui a été un acteur majeur dans le domaine du médicament pendant une partie importante du 20^{ième} siècle. En libérant les centres de recherche industrielle de la loi des 35 heures, nous nous donnerions un peu plus de chance pour éviter leurs fermetures sur notre territoire et, pourquoi pas, redevenir attractifs pour les grands groupes internationaux en ciblant mieux le crédit-impôt recherche sur l'innovation et l'articulation avec la recherche fondamentale. Évitions de créer un "plan médicament", car l'innovation thérapeutique a plus besoin des talents des créateurs que des discours et des présentations de "spécialistes de comités" qui n'ont jamais été en situation réelle d'innovation.

La création de médicaments n'est pas liée à la présence de ressources naturelles ou des conditions climatiques : c'est une activité purement cérébrale qui ne dépend que de l'écosystème ambiant et d'un soutien réel à l'innovation et aux talents.

Bernard Meunier

Biographie

Directeur de recherche émérite au CNRS (classe exceptionnelle) au Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS à Toulouse, Bernard Meunier s'est spécialisé depuis 20 ans dans la chimie thérapeutique. Dans le cadre de la loi sur l'innovation de 1999, il a créé en 2000 la société PALUMED qui a assuré le développement de nouveaux antipaludiques, les trioxaquines, d'antibiotiques et de nouveaux chélateurs spécifiques du cuivre à visée thérapeutique pour lutter contre la maladie d'Alzheimer. Il en a été le président-directeur général de 2006 à 2011, pendant une période de mise en disponibilité du CNRS.

Bernard Meunier a été président du CNRS de 2004 à 2006, vice-président (1999), puis président de la division de chimie de coordination de la Société chimique de France (2000-2001) et a été élu en 2013 vice-président de l'Académie des sciences. Parallèlement à son activité de recherche, Bernard Meunier a été maître de conférences puis professeur chargé de cours à l'École Polytechnique à Palaiseau de 1993 à 2006.

Après une thèse de troisième cycle avec Robert Corriu à l'Université de Montpellier (novembre 1971) dédiée à l'activation catalytique des réactifs de Grignard et un poste d'assistant délégué à l'IUT de Chimie de Montpellier, il a obtenu un doctorat d'État de l'Université de Paris XI-Orsay (juin 1977) préparé avec Hugh Felkin à l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette sur les inorganomagnésiens.

Travaux

Après deux années consacrées à la cristallographie, dont une en stage post-doctoral à l'Université d'Oxford (1977-1978), Bernard Meunier choisit de revenir à la chimie expérimentale décide d'étudier la chimie de l'oxydation en rejoignant, en 1979, le Laboratoire de chimie de coordination du CNRS à Toulouse. Il s'est consacré à l'étude des transferts d'atomes d'oxygène ou d'électrons induits par des métaux de transition permettant de modéliser des métalloenzymes (oxydations biomimétiques) dans le champ de la chimie et celui de la biologie. Dès son arrivée à Toulouse, il collabore également avec Claude Paoletti sur l'étude des dérivés antitumoraux de l'ellipticine.

Bernard Meunier a abordé des domaines aussi variés que l'utilisation de l'eau de Javel et du monopersulfate de potassium comme donneurs d'atomes d'oxygène dans des réactions d'époxydation et d'hydroxylation catalytiques, l'oxydation de médicaments anticancéreux à l'aide de peroxydases, les coupures d'ADN à l'aide de la bléomycine ou de métalloporphyrines, l'oxydation catalytique d'aromatiques chlorés, le mécanisme d'action de médicaments antipaludiques et la préparation de nouvelles molécules actives sur des souches chloroquino-résistantes. Il a mis à profit sa compréhension approfondie des mécanismes des phénomènes d'oxydation pour aborder des thèmes scientifiques très divers : modélisation d'enzymes à hème (cytochrome P-450, peroxydases, catalase et chloroperoxydase) - endonucléases artificielles (coupures de l'ADN par oxydation, "pseudo-hydrolyse" de l'ADN) - catalyseurs biomimétiques pour l'oxydation des polluants - mécanisme d'action de médicaments anticancéreux ou antipaludiques et création de candidats-médicaments pour le traitement de maladie parasitaires (paludisme et bilharziose) et d'une maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer).

Depuis 2012, les travaux de recherche de Bernard Meunier sont essentiellement consacrés à la création de chélateurs spécifiques du cuivre susceptibles de rétablir l'homéostasie du cuivre dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Initiés en 2004 au CNRS en Toulouse, en 2004, ces travaux ont fait l'objet d'un brevet Palumed-CNRS reconnu aux USA, au Canada et en Europe. Un de ces chélateurs spécifiques du cuivre (PA1637), sélectionné à partir de tests in vitro, a montré sa capacité à inhiber, par voie orale en trois semaines, la perte de mémoire épisodique chez des souris ayant subi une seule injection dans la zone hippocampale du cerveau du peptide amyloïde $A\beta_{1-42}$ (il faut noter que les souris ayant reçu le peptide inverse $A\beta_{42-1}$ ne présente pas de perte de mémoire épisodique). Ce modèle original, efficace et rapide, d'évaluation de candidats-médicaments pour la maladie d'Alzheimer se distingue des modèles de souris transgéniques utilisés depuis vingt ans dans l'évaluation des agents thérapeutiques pour cette maladie neurodégénératives qui n'est pas une simple maladie mono- ou digénique. L'absence de modèles animaux diversifiés est peut-être à l'origine des échecs observés lors des dix dernières années de tous les candidats-médicaments lors du passage chez les patients.

L'ensemble des travaux de B. Meunier a donné lieu à plus de 375 publications (dont une vingtaine de chapitres de livres) et 32 brevets. Il fait partie depuis plus de 30 ans des dix chimistes français les plus cités.

Distinctions

Bernard Meunier a obtenu la Médaille d'argent du CNRS (1991), le Prix de la division de chimie de coordination de la Société française de chimie (1994), le Prix Clavel de l'Académie des sciences (1997), Médaille Berthelot de l'Académie des sciences (1997), le Prix Descartes-Huygens de l'Académie Royale des sciences des Pays-Bas (2001), le Prix Von Humboldt-Gay Lussac (2002), le Prix Le Bel de la Société chimique de France (2007) et la Médaille d'Or de la société d'Encouragement au Progrès (2009). Il est Fellow de la Royal Society of Chemistry depuis 2014.

Présentation du cycle d'enseignement du Pr. Bernard Meunier

Leçon inaugurale : jeudi 6 novembre 2014 à 18h00

"Innovations thérapeutiques : évolutions et tendances"

Cours les Lundis à 16h00 suivis à 17h00 d'un séminaire en relation avec le cours :

17 novembre :

Cours : **Face aux bactéries résistantes aux médicaments classiques, qu'avons nous ?**

Séminaire : La résistance aux antibiotiques : une maladie émergente, *Patrice Courvalin, Institut Pasteur*

24 novembre :

Cours : **Maladies tropicales : des maladies qui rapportent peu. Cas du paludisme et de la bilharziose**

Séminaire : Mécanismes phénotypiques et génotypiques impliqués dans la résistance de *Plasmodium* aux artémisinines, *Françoise Benoit-Vical, INSERM-Toulouse, CNRS-LCC*

1^{er} décembre :

Cours : **L'activation des médicaments par les cytochromes : un bien ou un mal ?**

Séminaire : Pourrait-on découvrir aujourd'hui le clopidogrel et son précurseur la ticlopidine, deux antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques majeurs ?, *Jean-Pierre Maffrand, ancien directeur de la recherche amont du groupe Sanofi*

8 décembre :

Cours : **Maladies virales : quels outils pour lutter contre les nouveaux virus pathogènes ?**

Séminaire : Les dendrimères et leurs utilisations thérapeutiques: une nanomédecine innovatrice, *Jean-Pierre Majoral, CNRS-LCC, Toulouse*

15 décembre :

Cours : **La tuberculose: mécanisme d'action de l'isoniazide**

Séminaire : Évolutions récentes dans le traitement des tuberculoses résistantes et du sida, *François Bricaire, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière*

05 janvier :

Cours : **Traitements des cancers : anciennes et nouvelles approches**

Séminaire : Les traitements personnalisés du cancer : réalités et perspectives, *Thomas Tursz, Institut Gustave Roussy*

12 janvier :

Cours : **Thérapies géniques : espoirs et réalités**

Séminaire : Reprogrammation cellulaire et instabilité du phénotype neural : aspects fondamentaux et éthiques pour une thérapie cellulaire en neurologie, *Hervé Chneiweiss, Université Pierre et Marie Curie-CNRS-Inserm*

19 janvier :

Cours : **Quand aurons nous des traitements efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer ?**

Séminaire : Le contrôle de la tauopathie de la maladie d'Alzheimer. Aspects diagnostiques et thérapeutiques, *Étienne-Émile Baulieu, Inserm- Kremlin-Bicêtre, Professeur Honoraire au Collège de France*

Un colloque, aura lieu le 02 février de 14h00 à 17h00 :

"Innovations thérapeutiques: quelles stratégies pour dynamiser la mise au point de nouveaux médicaments ?" : Comment créer de nouveaux médicaments ? Allons nous avoir plus d'outils de diagnostics que de nouveaux médicaments ? Comment financer les premiers essais cliniques dès lors que les grands groupes pharmaceutiques attendent les molécules après la preuve de l'activité chez l'homme ?

(Programme complet : http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/p8500608781704082_content.htm)

L'ensemble de cet enseignement sera disponible audio, vidéo et version anglaise sur
www.college-de-france.fr

Chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt* ***L'innovation technologique vecteur de croissance et de progrès***

La Chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt*, créée en 2006, marque une volonté commune entre la Fondation Bettencourt Schueller et le Collège de France, de mettre en lumière l'innovation technologique, de faire valoir l'importance des travaux et de l'effort qui doivent lui être consacrés.

Le titulaire de la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt* est désigné par l'Assemblée des professeurs et renouvelé chaque année afin de favoriser un enseignement à la pointe de la recherche dans des secteurs hautement innovants tels que les nanotechnologies, l'informatique, les réseaux de communication, le transfert et le cryptage de données, les sciences du vivant.

L'Assemblée des professeurs du Collège de France a soutenu, sans réserve, ce projet de partenariat car il permet à l'Institution d'accroître son potentiel de recherche et d'enseignement sans s'écarter de l'une des grandes règles qui régissent l'institution depuis 1530 : l'idée d'une recherche libre.

La Fondation Bettencourt Schueller poursuit quant à elle, un de ses objectifs prioritaires : soutenir et favoriser le développement de la recherche scientifique à son plus haut niveau. Elle souhaite encourager la recherche et son enseignement dans des domaines aux confins de la recherche fondamentale et de ses applications pratiques qui construiront les nouvelles technologies de demain.

Les titulaires de cette chaire ont été les suivants :

- Jean-Paul Clozel, cardiologue, spécialiste des Biotechnologies (2006/2007)
- Gérard Berry, chercheur en informatique (2007/2008).
- Mathias Fink, physicien spécialiste de la propagation des ondes et de l'imagerie (2008/2009)
- Patrick Couvreur, figure emblématique des nanotechnologies (2009/2010)
- Elias Zerhouni, médecin, ancien directeur des National Institutes of Health (2010/2011).
- Jean-Paul Laumond, spécialiste de la robotique humanoïde (2011/2012)
- Yves Brechet, Haut Commissaire à L'Energie atomique, spécialiste de la science des matériaux, (2012/2013)
- Philippe Walter, physico-chimiste spécialisé dans les matériaux du patrimoine et l'analyse des œuvres d'art.

La Fondation Bettencourt Schueller et son action ***Soutenir le déploiement des talents pour contribuer au bien commun***

La Fondation Bettencourt Schueller met en œuvre la mission qui lui a été confiée, il y a vingt-cinq ans, par ses fondateurs, André et Liliane Bettencourt et leur fille Françoise Bettencourt Meyers : « donner des ailes au talent » pour contribuer à la réussite et au rayonnement de la France.

Soutenir le déploiement des talents pour contribuer au bien commun. Faire reculer les limites de la connaissance et favoriser des réponses concrètes à certains problèmes de notre société. Encourager la démarche de création, l'innovation, la recherche, le progrès. Permettre à des solutions innovantes et viables, à fort impact collectif, de voir le jour. Proposer un accompagnement durable et personnalisé pour favoriser la réussite et l'autonomisation des projets, le transfert de compétences et l'évaluation d'impact. Tels sont les principes d'action qui animent la Fondation Bettencourt Schueller. Cette mission s'exprime dans trois domaines d'engagement : les sciences de la vie, la culture et la solidarité. Elle est portée par des convictions qui définissent un esprit et des façons de travailler, orientés vers l'intérêt général et dans un objectif de responsabilité sociale.

www.fondationbs.org - Contact : Elise Roux - Tel. 01 41 92 94 86 - sciences@fondationbs.org