

Innovation technologique Liliane Bettencourt

M. Bernard MEUNIER, membre de l'Institut
(Académie des sciences), chimiste,
directeur de recherche émérite au CNRS, professeur invité

ENSEIGNEMENT. L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : ÉVOLUTION ET TENDANCES^a

La leçon inaugurale du jeudi 6 novembre 2014, intitulée « L'innovation thérapeutique : évolutions et tendances », a permis de poser le cadre général des évolutions et des tendances dans le domaine des innovations thérapeutiques en ce début du XXI^e siècle. Dans les pays développés, nous avons actuellement 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 a 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 de 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

a. Cours et séminaires sont disponibles en audio et vidéo sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/course-2014-2015.htm> et <http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/seminar-2014-2015.htm>) [NdÉ].

des bactéries aux « vieux » antibiotiques, nous constatons que notre arsenal thérapeutique n'a pas été renouvelé. L'épidémie actuelle du virus Ébola nous rappelle que nous n'avons pas d'antiviraux ou de vaccins efficaces pour traiter 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 adienne 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 XX^e siècle. En libérant les centres de recherche industrielle de la loi des 35 heures, nous nous donnerions un peu plus de chance pour éviter leur fermeture 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.

L'ensemble de ces différents points a été abordé tout au long des huit cours (un séminaire étant associé à chacun de ces cours) et d'un colloque de clôture.

Cours 1 : Face aux bactéries résistantes aux médicaments classiques, qu'avons-nous ?

17 novembre 2014

L'hygiène pasteurienne et la lutte contre les maladies infectieuses ont largement contribué depuis 1900 à l'augmentation de l'espérance de vie. D'à peine 45 ans pour les hommes en 1900, nous sommes passés à plus de 75-77 ans au début des années 2000. L'espérance de vie des femmes dépasse maintenant 85 ans. Les agents anti-infectieux ont largement contribué à cette évolution avec des outils simples au début du 20^e siècle, puis de plus en plus sophistiqués au fur et à mesure du développement des recherches. La découverte et l'identification des microbes (Pasteur, Koch *et al.*) ont devancé la préparation par Paul Ehrlich (prix Nobel 1908) des premières molécules antiparasitaires, l'atoxyle et le salvarsan, capables de tuer le trypanosome, le parasite responsable de la maladie du sommeil. Cette découverte sera suivie de celle des sulfamides (ex. prontosil) par Gerhardt Domagk (prix Nobel 1939) dont Jacques Tréfouël (Institut Pasteur, Paris) démontrera que l'espèce active est un métabolite de type sulfonamide. En 1937, une formulation du prontosil aux États-Unis avec de l'éthylène glycol tue 76 personnes. Ce désastre sera à l'origine de la création de la FDA (*Food and Drug Administration*). L'observation de Fleming en 1928 à l'hôpital Saint Mary de Londres de l'inhibition de la croissance bactérienne par le champignon *Penicillium notatum* sera à l'origine de la découverte des antibiotiques. Il faudra les travaux de Florey et Chain de 1939 à 1944 pour mettre au point l'extraction, la purification et la production industrielle de la pénicilline faite dans le cadre d'un consortium impliquant Eli-Lilly, Park-Davis et Merck. La structure de la pénicilline, établie par Dorothy Hodgkin (prix Nobel 1964) mettra en évidence le rôle clé du motif β -lactame dans l'activité biologique de cette série d'antibiotiques. De 1945 à 1970, ce sera la course à la recherche de nouvelles souches de champignons ou d'autres microorganismes ayant la capacité à inhiber la croissance bactérienne. Cet âge d'or de la recherche antibactérienne va permettre de construire tout l'arsenal d'antibiotiques efficaces dont nous disposons à ce jour (céphalosporines, etc.). Nous bénéficions de plus de 120 antibiotiques actuellement pour traiter les infections bactériennes et mycobactériennes. Est-ce trop ou pas assez ? En fait nous n'avons pas découvert de nouvelles classes d'antibiotiques depuis longtemps et notre arsenal actuel s'épuise : de nombreuses souches bactériennes deviennent multi-résistantes. Il est à craindre que ce phénomène se développe de manière importante au cours des prochaines années. Nous avons déjà plus de 4 000 décès liés aux infections nosocomiales dans les hôpitaux en France chaque année, chiffre plus élevé que les décès sur les routes (moins de 3 400 décès en 2013). Qu'avons-nous pour lutter contre ces bactéries multi-résistantes ? Cette question a été abordée après avoir regardé les principaux mécanismes d'action des différentes classes d'antibiotiques et la façon dont la résistance s'installe chez les bactéries. En 1960, seulement 10 % des staphylocoques étaient résistants à la pénicilline-G, aujourd'hui c'est 100 %.

Séminaire. La résistance aux antibiotiques : une maladie émergente

Séminaire donné par Patrice Courvalin (Institut Pasteur)

La montée des résistances bactériennes et la sur-utilisation des antibiotiques dans les élevages des animaux pour l'alimentation humaine ont été détaillées lors du séminaire de Patrick Courvalin.

Comment découvrir de nouveaux antibiotiques ? Force est de constater que la génomique n'a pas apporté de réponse satisfaisante. De 1995 à 2001, GlaxoSmithKline a évalué sans succès plus de 300 produits de gènes bactériens comme cibles potentielles pour trouver de nouveaux antibiotiques. Depuis le début des années 2000, la plupart des grands groupes pharmaceutiques se sont retirés de la recherche sur les antibactériens. Nous manquons de nouvelles molécules pour lutter contre les souches de MRSA résistantes ou les bactéries commensales peu faciles à contrôler en cas d'invasion comme *Clostridium difficile*.

Comment stimuler et financer la recherche de nouveaux antibiotiques ? Le marché mondial des antibiotiques étant de 40 milliards par an, pourquoi ne pas prendre un pourcentage de ces ventes pour créer un fonds spécifique pour développer la recherche de nouveaux antibactériens ? Dès la mise sur le marché, ce fonds pourrait payer la totalité des frais engagés par la société pharmaceutique, ce qui permettrait de déconnecter les frais de recherche des frais de production et d'obtenir un prix de vente raisonnable pour les nouvelles molécules. Dans ce domaine thérapeutique comme dans d'autres domaines, il est urgent d'innover afin d'éviter la catastrophe sanitaire que serait la multiplication de pathogènes résistants à toutes les classes actuelles d'antibiotiques.

Cours 2. Maladies tropicales : des maladies qui rapportent peu. Cas du paludisme et de la bilharziose

24 novembre 2014

Le paludisme est endémique dans les zones tropicales où deux milliards de personnes sont exposées. Plus de 700 000 personnes décèdent chaque année de cette maladie parasitaire due à *Plasmodium* dont de nombreuses souches sont devenues résistantes aux antipaludiques classiques. La plupart des décès sont dus à *Plasmodium falciparum* (le « neuro-palu »). Dans la phase érythrocytaire du parasite celui-ci utilise l'hémoglobine comme source d'acides aminés, laissant l'hème résiduel sous forme de polymère inerte, l'hémozoïne. Des molécules antipaludiques naturelles (quinine) ou bio-inspirées (chloroquine) agissent comme inhibiteurs de cette polymérisation. L'artémisinine, médicament de la pharmacopée chinoise, alkyle l'hème après rupture homolytique de la liaison O-O du trioxane central de la molécule. La compréhension du mode d'action de l'artémisinine a permis de créer de nouvelles molécules antipaludiques hybrides à activité duale. Un de ces molécules, la PA1103, a fait l'objet d'un développement préclinique par la jeune société Palumed en collaboration avec le groupe pharmaceutique Sanofi de 2002 à 2010.

Il faut noter que plus de la moitié de l'artémisinine est maintenant produite à l'aide d'une levure modifiée, contenant les six enzymes clés de la biosynthèse de cette molécule et permettant d'accéder à l'acide artémisinique à 25 g/l. Trois étapes chimiques conduisent à la synthèse du principe actif. Cette nouvelle synthèse est un exemple de réussite de l'association de la biologie synthétique et de la synthèse chimique pour produire en quantité importante une molécule ayant une structure sophistiquée, difficilement accessible par synthèse chimique totale.

Par ailleurs, la trioxaquine PA1647 s'est avérée être très efficace dans le traitement des schistosomes responsables de la bilharziose, maladie parasitaire touchant les personnes travaillant dans les rivières ou lacs infestés par *Schistosoma*. Cette

molécule présente une synergie d'action avec le praziquantel, seule molécule actuellement utilisée sur le terrain.

Séminaire. Mécanismes phénotypiques et génotypiques impliqués dans la résistance de Plasmodium aux artémisinines

Séminaire donné par Françoise Benoit-Vical (INSERM-Toulouse, CNRS-LCC)

Le séminaire de Françoise Benoit-Vical a permis de faire le point sur l'identification des gènes impliqués dans la résistance de *Plasmodium* à l'artémisinine. Ce travail a donné lieu à une publication dans *Nature* en 2014.

Cours 3. L'activation des médicaments par les cytochromes : un bien ou un mal ?

1^{er} décembre 2014

Les cytochromes P450 sont des oxygénases, c'est-à-dire des enzymes capables d'insérer dans un substrat, même peu réactif, un atome d'oxygène provenant de l'oxygène moléculaire. Ces enzymes, présentes dans toutes les espèces vivantes, animales ou végétales, sont impliquées dans l'activation de substrats endogènes ou exogènes. Le mécanisme détaillé de son cycle catalytique permet de comprendre son rôle dans des réactions de détoxification ou de formation d'intermédiaires pouvant présenter une certaine toxicité. Toutes ces différentes activités ont été discutées au niveau moléculaire. La connaissance précise de l'activation des médicaments par les cytochromes P450 permet de comprendre leur métabolisme et également de prévenir des intoxications dans le cas de l'induction de certains cytochromes par certains agents thérapeutiques.

Séminaire. Pourrait-on découvrir aujourd'hui le clopidogrel et son précurseur la ticlopidine, deux antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques majeurs ?

Séminaire donné par Jean-Pierre Maffrand (ancien directeur de la recherche amont du groupe Sanofi)

Dans son séminaire, Jean-Pierre Maffrand a montré le rôle du cytochrome P450 dans l'activation des antiagrégants plaquettaires de type clopidogrel et ticlopidine (commercialisé sous le nom de Plavix). Il a également indiqué que la découverte de ces médicaments majeurs s'est faite hors des sentiers battus des stratégies développées actuellement dans les grands groupes pharmaceutiques.

Cours 4. Maladies virales : quels outils pour lutter contre les nouveaux virus pathogènes ?

8 décembre 2014

Il aura fallu la mise au point des microscopes électroniques pour visualiser les virus, trop petits pour être identifiés comme les bactéries à l'aide de microscopes optiques. La caractérisation et la classification des virus permettent de comprendre

la grande diversité du monde viral (virus à ADN, ARN, etc.). La lutte antivirale passe essentiellement par la vaccination (la variole et la poliomyélite ont été éradiquées grâce à des vaccins efficaces). Que faire contre les virus très pathogènes pour lesquels aucun vaccin n'existe ? Cette absence d'antiviraux pour traiter les épidémies de grippe résistante ou de virus de type Ébola a été discutée dans le cours. Il est urgent de développer de nouveaux antiviraux pour faire face à des crises sanitaires majeures, comme cela est le cas dans l'Afrique de l'Ouest depuis la fin de 2013 avec le virus Ébola. Le cas du virus de Chikungunya a été également évoqué.

Séminaire. Les dendrimères et leurs utilisations thérapeutiques : une nanomédecine innovatrice

Séminaire donné par Jean-Pierre Majoral (CNRS-LCC, Toulouse)

Jean-Pierre Majoral a montré lors de son séminaire combien les nouveaux dendrimères phosphorés qu'il a développés dans son laboratoire au cours des vingt dernières années sont des nano-objets dont l'utilisation va se développer de plus en plus comme agents thérapeutiques ou vecteurs de molécules actives. Contrairement à d'autres dendrimères dont la faible pureté ne permet pas d'envisager des applications dans le domaine thérapeutique, les « dendrimères Majoral » peuvent être préparés selon les critères et les qualifications requises dans l'industrie pharmaceutique.

Cours 5. La tuberculose : mécanisme d'action de l'isoniazide

15 décembre 2014

Ce cours a été l'occasion de faire quelques rappels sur le rôle des règles d'hygiène et leurs applications pour faire régresser la tuberculose avant l'apparition de l'association d'antibiotiques (streptomycine ou rifampicine) avec l'isoniazide (rimifon). Bien qu'utilisée depuis plus de 50 ans, le mécanisme d'action de cette dernière molécule, de structure simple, n'a été élucidé que très récemment. Depuis une quinzaine d'années, des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistantes se sont développées dans plusieurs pays dans le monde. Il devient urgent de relancer la recherche de nouvelles molécules permettant de traiter ces souches résistantes, de manière rapide, afin de limiter la perte de « compliance » observée lors des traitements de longue durée.

Séminaire. Évolutions récentes dans le traitement des tuberculoses résistantes et du sida

Séminaire donné par François Bricaire (GH Pitié-Salpêtrière)

François Bricaire a exposé les avancées récentes dans le traitement du sida avec les associations d'anti-rétroviraux et leur impact sur le ralentissement de l'épidémie. La lutte contre la tuberculose ne bénéficie pas actuellement d'avancées thérapeutiques comme cela a été le cas pour le traitement du sida.

Cours 6. Traitements des cancers : anciennes et nouvelles approches

5 janvier 2015

Après un rappel sur l'épidémiologie des cancers et la relation directe avec des agents cancérigènes comme le tabac, l'histoire de la découverte des premiers médicaments antitumoraux a été exposée. Les molécules de type « gaz moutarde » utilisées à faibles doses ont été parmi les premiers agents thérapeutiques pour lutter contre des cancers après la Seconde Guerre mondiale (cas du BCNU pour le traitement de cancers du poumon). La découverte et le mécanisme d'action du cisplatine ont été présentés. Le rappel des deux découvertes de Pierre Potier, la navelbine et le taxotère, a été l'occasion de montrer combien la recherche de nouveaux antitumoraux relève d'un certain empirisme, dont il faut noter que ce type de recherche, basée sur l'utilisation de modèles animaux, a permis de disposer d'un important arsenal thérapeutique fait de molécules de faible coût. Les développements de la biologie moléculaire et de la génétique depuis les années 1980-1990 ont été à l'origine de nouvelles thérapies essentiellement basées sur des anticorps monoclonaux. L'exemple de l'avastin, anticorps ciblé contre un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, a été évoqué. Ces nouvelles thérapies, adaptées à une « personnalisation de la médecine », sont toutefois d'un coût très élevé pour des prolongements de survie qui parfois ne dépassent pas quelques mois. Les progrès récents de l'approche immunologique ont été abordés.

Séminaire. Les traitements personnalisés du cancer : réalités et perspectives

Séminaire donné par Thomas Tursz (Institut Gustave Roussy)

Thomas Tursz a donné un séminaire très complet sur le développement des analyses génétiques permettant de cibler les traitements antitumoraux en fonction des paramètres génétiques de la personne et de la tumeur. Son exposé, basé sur son expérience de clinicien à l'Institut Gustave Roussy, a mis en évidence les progrès importants dus à la génétique dans la connaissance de la réponse thérapeutique selon les types de cancers.

Cours 7. Thérapies géniques : espoirs et réalités

12 janvier 2015

Depuis la découverte de la structure de l'ADN double-brin en 1954 et le séquençage du génome humain, la génétique est devenue incontournable dans la compréhension des maladies et la mise au point de nouvelles thérapies. En moins de 15 ans, le coût du séquençage de l'ADN d'un individu donné est devenu suffisamment bas, pour que ces analyses génétiques fassent partie en peu de temps de l'information accessible à chacun au même titre que le groupe sanguin. Les maladies génétiques peuvent être maintenant parfaitement identifiées, rendant plus facile la mise au point de traitements adaptés. Au-delà des maladies génétiques, la thérapie génique s'étend au traitement des cancers, des maladies cardiaques et des infections virales. Ces trois domaines représentent 80 % des essais cliniques en cours. Les différentes méthodes, virales ou non-virales, pour le transfert de gènes ont été examinées. L'apport des ARN interférents dans ce domaine a été abordé.

Parmi les difficultés rencontrées en thérapie génique, il faut noter que l'insertion d'un gène dans un chromosome se fait de manière aléatoire et peut dans certains cas conduire à l'expression aberrante d'un gène voisin.

Séminaire. Reprogrammation cellulaire et instabilité du phénotype neural : aspects fondamentaux et éthiques pour une thérapie cellulaire en neurologie

Séminaire donné par Hervé Chneiweiss (université Pierre et Marie Curie-CNRS-Inserm)

Le séminaire d'Hervé Chneiweiss a décrit les aspects fondamentaux et éthiques impliqués dans la thérapie cellulaire en neurologie. Les conditions d'utilisation des cellules-souches ont été abordées.

Cours 8. Quand aurons-nous des traitements efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer ?

19 janvier 2015

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative liée au vieillissement (phénomène lié à des modifications post-transcriptionnelles et post-translationnelles), en dehors des cas « familiaux » (moins de 3 % de cas), ce n'est pas une maladie génétique. Elle se déclare souvent entre 75 et 80 ans. Aucun progrès thérapeutique n'a été observé au cours des 15 dernières années, en dépit d'efforts de recherche importants, à la fois dans le secteur académique et dans les grands groupes pharmaceutiques. Si l'on met à part la mise sur le marché de la mémantine en 2003, tous les essais cliniques (413 au total) entrepris entre 2002 et 2012 ont échoué. Ce taux d'échec de 100 % a conduit de nombreux groupes industriels à se détourner de cette maladie dévastatrice pour les patients et leur entourage. L'accumulation excessive d'ions métalliques à activité rédox comme le cuivre dans les amyloïdes (formes polymériques ou oligomères) a conduit à la mise au point de nouveaux chélateurs spécifiques du cuivre, tel que la molécule PA1637. Afin d'éviter le biais apporté par l'utilisation de souris transgéniques comme modèle animal pour une maladie non-génétique, un modèle de perte de mémoire épisodique chez la souris normale déclenchée par une seule injection intracérébroventriculaire d'oligomères d'amyloïdes A β_{1-42} dans la région hippocampique du cerveau a été mis au point et utilisé pour évaluer l'activité pharmacologique de ces chélateurs spécifiques du cuivre (Ceccom *et al.*, *PLoS One*, 2012).

Séminaire. Le contrôle de la tauopathie de la maladie d'Alzheimer. Aspects diagnostiques et thérapeutiques

Séminaire donné par Étienne-Émile Baulieu (Inserm-Kremlin-Bicêtre)

Étienne-Émile Baulieu a décrit au cours de son séminaire le rôle de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, localisée à l'intérieur des neurones, et sa contribution au développement de la maladie d'Alzheimer. La régulation de l'activité de tau à l'aide d'effecteurs de petite taille a été envisagée, ouvrant ainsi une nouvelle voie thérapeutique potentielle.

INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES : QUELLES STRATÉGIES POUR DYNAMISER LA MISE AU POINT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS^b ?

Colloque de clôture, le 2 février 2015

Intervenants :

Bernard Meunier : présentation et conclusions du colloque.

Jean Martinez (Université de Montpellier-CNRS) : La ghréline, une hormone peptidique qui stimule la libération de l'hormone de croissance : du laboratoire au médicament.

Sylviane Muller (Université de Strasbourg-CNRS) : Une nouvelle voie thérapeutique d'immunomodulation de la maladie lupique, contrôlée et non immunosuppressive.

Bruno Villoutreix (Université Paris-Diderot-Inserm) : Design rationnel de petites molécules chimiques non peptidiques modulatrices d'interactions protéine-protéine.

Bernard Daugeras (Président du directoire d'Auriga Partner, membre de l'Académie des technologies) : Financement de l'innovation thérapeutique en France.

Alain Carpentier : Un cœur artificiel.

Les exposés scientifiques de Jean Martinez et Sylviane Muller ont été l'illustration d'une recherche académique de haute qualité conduisant à deux nouveaux médicaments, l'un approuvé par la FDA (la ghréline) et l'autre en fin de phase III. L'exposé de Bruno Villoutreix a permis de faire le point sur l'apport des méthodes de modélisation informatisées pour la conception de nouveaux médicaments.

L'exposé d'Alain Carpentier a mis en évidence la nécessité d'investir sur des projets à long terme comme celui du cœur artificiel, œuvre entreprise depuis plus de 25 ans avec l'aide d'un groupe industriel, Matra, dirigé par un capitaine d'industrie Jean-Luc Lagardère. Cette association a permis à un cardiologue créatif de se lancer dans ce projet d'organe artificiel dont les premières implantations ont eu lieu au début de 2014.

Enfin, le problème du financement des jeunes entreprises dans le domaine du médicament a été abordé par Bernard Daugeras, avec franchise, sans cacher les difficultés pour franchir la « vallée de la mort », cette phase à haut risque allant du dossier préclinique réglementaire à la validation de l'activité du candidat-médicament chez les premiers patients. Les sommes impliquées, de l'ordre de vingt à trente millions d'euros, sont au-delà des capacités des capitaux-risqueurs français dans les conditions actuelles du marché financier. Faute d'amélioration du financement de cette zone à risque, il est peu probable que les jeunes sociétés françaises puissent se développer et être à l'origine de nouveaux médicaments.

Dans les conclusions, Bernard Meunier a souhaité faire quelques propositions permettant d'améliorer la création de médicaments en France, dans une perspective allant de la recherche académique aux premières phases des essais cliniques. De manière non exhaustive, voici quelques éléments :

– trouver un juste équilibre entre « cibles » et « molécules » afin de dynamiser le développement des petites molécules, qui représentent encore plus de 80 % des innovations thérapeutiques, en veillant à la parité entre biologistes et chimistes dans les différents comités en charge du soutien à l'innovation thérapeutique. Par ailleurs,

b. Le colloque est disponible en audio et vidéo sur le site internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/symposium-2014-2015.htm> [NdÉ].

il est essentiel de confier la direction de ces comités à des personnalités scientifiques ayant une réelle compétence dans le domaine ;

– sortir les centres de recherche industriels de la loi des 35 heures. Les bons chercheurs souhaitent un espace de créativité plus que des RTT. Aucun grand groupe pharmaceutique n'a installé de nouveaux centres de recherche en France au cours des dix dernières années, par contre la liste des fermetures des centres de recherche en France est longue. Faut-il se résigner à accepter le duopole « Boston-Shanghai » sans rien faire ? Faut-il oublier que la France a été une terre d'innovation dans le domaine du médicament pendant les « trente glorieuses » ?

– le financement de la « vallée de la mort » pour les jeunes entreprises françaises se lançant dans la recherche de nouveaux médicaments devra passer par des solutions originales. Comme cela avait déjà été mentionné lors de la leçon originale, une proposition serait de créer une fondation à but non-lucratif financée par des dons issus d'une défiscalisation massive de l'ISF (dons pouvant aller jusqu'à la dizaine de millions d'euros avec une défiscalisation importante supérieure à 80 %) afin de constituer un fond de l'ordre de 4 à 5 milliards pour cofinancer la « vallée de la mort », surtout dans les domaines thérapeutiques délaissés par les grands groupes industriels (antibactériens, maladie d'Alzheimer, etc.). En cas de succès, la vente du candidat-médicament serait partagée entre la jeune société et la fondation selon les termes d'une relation préalable établie de manière contractuelle.

Il faut oser rêver pour relancer la création de médicaments en France !

Une partie de ces réflexions a fait l'objet d'une tribune libre dans le journal *La Tribune* du 22 mai 2015 (<http://www.latribune.fr/opinions/tribunes/medicaments-mettre-fin-a-l-hemorragie-de-la-recherche-477390.html>).