

Grandes tendances de l'innovation biomédicale au XXI e siècle

Présentation du Cours du 7 mars 2011

Recherche translationnelle : quelles stratégies ?

Dans ce cours, le Professeur Elias Zerhouni développe le concept de recherche translationnelle et s'interroge sur ses stratégies.

La recherche contemporaine se heurte aujourd'hui au paradoxe de connaître des avancées scientifiques remarquables, telles les identifications d'un nombre croissant de cibles biologiques grâce aux progrès génomiques, alors que sa capacité à traduire ces avancées en bénéfices médicaux a notablement diminué. Ainsi, les taux de succès dans le domaine de la biopharmacie ont-ils diminué de moitié, de 1/8 à 1/14 plus précisément. Alors que le nombre de brevets pour les nouvelles molécules diminuait de moitié, les dépenses de R&D ont augmenté de 150 % (voir diapositive du cours pour les détails et références). Ces données illustrent les défis que la recherche translationnelle doit aujourd'hui relever.

La riche série de découvertes biomédicales de ces cinquante dernières années (décryptage du génome humain et des gènes impliqués dans de nombreux processus biologiques, constitution d'une encyclopédie des éléments de l'ADN, études génomiques, ...) nous impose d'appréhender la biologie de façon modulaire tant les systèmes biologiques que nous découvrons s'avèrent complexes. L'ère d'une biologie quantitative des réseaux s'ouvre. La prochaine frontière sera le développement de cartes biologiques quantitatives et fonctionnelles et il faudra maîtriser les outils nécessaires pour intervenir (micro RNA, petite molécule, anticorps monoclonaux, peptides artificiels). Cette réflexion sur les outils traduit une rupture. Il faut jeter un pont entre maladie et modèle expérimental pour combler le fossé translationnel actuel. Classiquement, la recherche se déroule en quatre phases allant du laboratoire, à la recherche translationnelle, conduisant à la recherche clinique pour déboucher au niveau de la santé publique. Une progression dont le cheminement linéaire doit évoluer.

Facteurs scientifiques

Pour la phase 1, le laboratoire.

Il existe de très nombreuses cibles biologiques, un grand nombre de modèles cellulaires et animaux, mais trop peu de prédictivité prospective en pathologie humaine. En effet, la première phase de la recherche s'appuie sur une biologie de

remplacement (*surrogate biology*) trop éloignée de la biologie humaine. Du point de vue des stratégies, Elias Zerhouni soulève le manque de validation de trop nombreuses publications et une forme de répétition quelque peu « moutonnaire » des thèmes de recherche (ainsi avec l'exemple des travaux sur la protéine p 53, Elias Zerhouni a évoqué une sorte « d'effet troupeau » pour désigner la multitude de travaux potentiellement redondants). Pour l'avenir, on doit souhaiter que la publication des articles s'accompagne d'un accès aux datas : « une révolution à faire » a commenté le Pr Zerhouni. La recherche a besoin de développer des marqueurs correspondant spécifiquement aux modes d'action étudiés et d'accéder à du matériel humain dès que possible afin de valider l'hypothèse de recherche. Enfin, l'emploi de méthodes analytiques, telle la spectrométrie de masse, doit progresser.

Pour la phase 2, de la phase préclinique à clinique.

Il est difficile de prévoir la sécurité et l'efficacité d'un composant biologique à la veille de son développement, si bien que nous avons besoin de nouvelles méthodes d'évaluation. C'est un domaine à développer et on remarquera qu'actuellement les modèles animaux (rat, souris, primate) et leur protocole d'utilisation sont plus dictés par les demandes des agences de régulation que par le raisonnement scientifique lui-même. Or, si l'on songe aux nombreux échecs de développement liés à la toxicité, la situation actuelle ne saurait être considérée comme satisfaisante. Force est de constater que les *process* de régulation s'avèrent des facteurs volontiers bloquants pour la recherche, alors qu'il nous faudrait des modèles animaux plus hétérogènes, de nouvelles races de souris et de rat, ce qui paraît à l'opposé de ce que souhaite les agences de régulation. Nous devons faire appel aux cellules souches humaines induites (*human iPS Cells*), à la protéomique. Il faut envisager, dès ce stade de la recherche, une « *Phase 0 trial* » pour confirmer le mode d'action et valider des biomarqueurs. En d'autres termes, il convient de mettre en place des essais exploratoires chez des malades avec des protocoles évolutifs. C'est, par exemple, un besoin pour les vaccins compte tenu de la difficulté de mesurer la réponse immunitaire.

Pour la phase 3.

Les études en phase 3 se heurtent à une difficulté d'implémentation sachant qu'il faut assurer une meilleure diffusion de la médecine translationnelle qu'à présent. Bien des avancées existent mais ne sont pas mises en œuvre au degré nécessaire pour qu'elles donnent les résultats escomptés. C'est assez caractéristique pour les maladies chroniques (diabète, hypertension, par exemple) dont la gestion appelle une réforme du système de santé. Il faut notamment reformuler les modes de délivrance des médicaments, faisant appel si besoin au concept de « santé insérée » (voir Leçon inaugurale).

Pour la phase 4.

Notre compréhension de l'épidémiologie des populations reste limitée et nous ne disposons pas toujours d'indicateurs éprouvés pour suivre les tendances évolutives. Nos cohortes de surveillance pour identifier les effets secondaires des traitements peuvent être insuffisantes. L'usage des nouvelles technologies (*e-health*) doit contribuer à la mise en place d'un suivi dynamique. Il faut développer les sciences du comportement et les sciences sociales.

Facteurs professionnels

La recherche translationnelle repose sur des facteurs professionnels comprenant des caractéristiques particulières. Pour combler le fossé entre savoirs fondamental et clinique, nous avons besoin de personnels capables de faire le pont entre ces deux entités. Il faut leur proposer des espaces adaptés et spécifiquement conçus pour ce rapprochement (*translational medicine training centers*). Le profil de carrière doit favoriser les échanges, il convient de protéger le parcours des chercheurs en dehors des laboratoires. Les centres de recherche actuels ne sont pas adaptés aux maladies chroniques.

Facteurs socio-économiques

La recherche médicale s'inscrit dans un cadre particulièrement réglementé. Cet encadrement est justifié, mais on peut regretter qu'il ne soit pas suffisamment basé sur une doctrine explicite de risque bénéfique. Cette lacune fait que le degré acceptable de risque pour un bénéfice donné manque de clarté sociale a expliqué Mr Elias Zerhouni.

A cette problématique s'ajoute notre mauvaise connaissance de l'épidémiologie des risques. C'est une des raisons pour lesquelles l'industrie du médicament s'oriente plus volontiers vers des produits destinés à la médecine de spécialité (a contrario des médicaments de soins primaires), donc ne concernant qu'un nombre plus limité de patients.

Pour un payeur, il est fréquent de redouter financièrement la mise sur le marché d'une innovation, lorsqu'elle est vécue comme une dépense. En fait, c'est le problème de l'utilisation inappropriée qui doit retenir l'attention. Mais force est de constater que les payeurs ne souhaitent pas d'innovation, à la différence des groupes de malades qui sont des facteurs positifs pour la recherche translationnelle, notamment dans le domaine du cancer ou des maladies rares.

En conclusion, la médecine translationnelle apparaît comme une discipline nouvelle. Son déroulé classique en quatre phases doit trouver un nouveau fonctionnement, circulaire et non plus linéaire, dont chaque entité (laboratoire de recherche, recherche clinique, recherche en population et essais cliniques) doit échanger l'une avec l'autre au lieu de se succéder l'une après l'autre afin d'éviter les segmentations et s'enrichir mutuellement (voir diapositive).

Résumé de cours par Nicolas Postel-Vinay
Mars 2011. Collège de France.