

Séance du 4 avril 2023

Conférence-débat d'Élias Zerhouni  
avec Pierre-Étienne Bost

# LES DÉFIS EN MATIÈRE D'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

L'innovation thérapeutique est un sujet plus que jamais d'actualité quand on considère la situation sanitaire actuelle dans le monde, à la sortie d'une pandémie dont les conséquences continuent à se faire sentir. Certes, la crise a laissé dans son sillage nombre de pathologies, déjà existantes ou émergentes, sur tous les continents, mais elle a donné lieu aussi à des avancées scientifiques considérables, dans le domaine de la biologie, de la médecine et des technologies, biotechnologies ou numériques.

Quels peuvent être, dans ce nouveau monde, les défis de cette nouvelle médecine, de la recherche en biologie et de la recherche thérapeutique ? Quels sont les obstacles, les dilemmes et les enjeux auxquels se trouvent confrontées la plupart des grandes industries pharmaceutiques et aussi des grandes organisations de recherche ?

Le dilemme semble essentiellement lié d'abord à des choix, notamment le choix des pathologies cibles. Nous sommes passés, au cours de ces vingt dernières années, d'une situation de recherche des grands mécanismes sur des pathologies couvrant de grandes populations, à une médecine de plus en plus ciblée, qu'il s'agisse des pathologies comme des patients. Ce qui change complètement le schéma général de recherche.

Mais nous avons appris aussi à organiser des équipes de recherche « moderne », et un nouveau paradigme est en train de naître, au croisement des sciences de la vie, des sciences physiques, des sciences mathématiques mais surtout désormais des sciences de l'information, les « data sciences ». Une véritable transition est en cours, qui laisse présager de grands progrès encore pour faire face à l'infinie complexité de la biologie, et donne l'espoir d'une meilleure santé pour tous.

**Élias Zerhouni.** Médecin, diplômé de l'Université d'Alger. Ancien chercheur de l'université Johns-Hopkins aux États-Unis comme résident puis professeur associé, ancien président du département de radiologie et vice-doyen de l'école de médecine Johns-Hopkins. Nommé en 2002 par le président des États-Unis à la tête du National Institute of Health (NIH), plus importante structure de recherche américaine dans le domaine de la santé. Puis président « Monde Recherche et Développement » de Sanofi. Aujourd'hui œuvre à accélérer les processus d'application de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et aux traitements. Membre de l'Académie des technologies.

**Pierre-Étienne Bost.** Ingénieur, docteur ès sciences et diplômé du Massachusetts Institute of Technology (MIT). Ancien responsable d'une unité de recherche de l'Institut Pasteur, membre du conseil d'administration d'Aventis-Pasteur, membre du Conseil français de la science et de la technologie et vice-président de Généthon. Occupe plusieurs postes et fonctions de direction, notamment en R&D, dans de grandes sociétés pharmaceutiques et dans l'industrie de la santé et de l'alimentation, et aujourd'hui chez Sanofi. Membre fondateur de l'Académie des technologies.

Exposé d'Élias Zerhouni  
Débats

2  
4



## Exposé d'Élias Zerhouni

Pour comprendre les défis actuels de l'innovation thérapeutique, il est utile de rappeler, pour commencer, que le taux d'échec de la R&D thérapeutique est aujourd'hui supérieur à 90 %. Ce qui signifie que lorsque vous lancez un projet en R&D thérapeutique, la chance qu'il aboutisse à une thérapie efficace et sûre est, au mieux, de 10 %. Par ailleurs, changement fondamental depuis 1995, les coûts et les budgets ont doublé pour traiter de moins en moins de malades : 75% des approbations concernaient en 1995 une population de plus de 3 millions de patients pour moins de 1 million en 2022... Le bénéfice de santé publique a donc largement diminué.

Quatre difficultés peuvent expliquer la plupart des échecs thérapeutiques : la complexité de la biologie, l'adéquation de l'agent thérapeutique, la précision du dosage et l'adaptation de la population aux essais cliniques.

### Les 4 grands défis

#### Mieux comprendre la biologie

La biologie est mal comprise, on l'a vu encore récemment, par exemple, avec la maladie d'Alzheimer. Alors que pendant cinquante ans, la cause principale de la maladie a été attribuée au dépôt de bêta-amyloïdes, tous les essais cliniques prouvent aujourd'hui que si l'amyloïde a bien un rôle dans le processus, ce n'est pas le facteur principal. Même constat avec le diabète...

#### Développer des agents thérapeutiques adéquats et plus performants

Trop souvent encore, les agents thérapeutiques s'avèrent inadéquats. Tout se passe bien tant qu'on est en phase 1 des essais précliniques, mais dès qu'on étend l'application à une population plus nombreuse, forcément hétérogène, on observe énormément de complications et d'effets secondaires. Et l'on aboutit à un échec parce que la toxicité de l'agent thérapeutique

ne se révèle qu'en fin de développement, voire une fois que le médicament est sur le marché.

#### Trouver le bon dosage

J'ai souvent observé au cours de ma carrière que des échecs thérapeutiques étaient dus au dosage : la dose proposée par le chercheur était soit insuffisante soit excessive. Un mauvais dosage constitue une garantie d'échec, au moins en phase 3 d'essais cliniques.

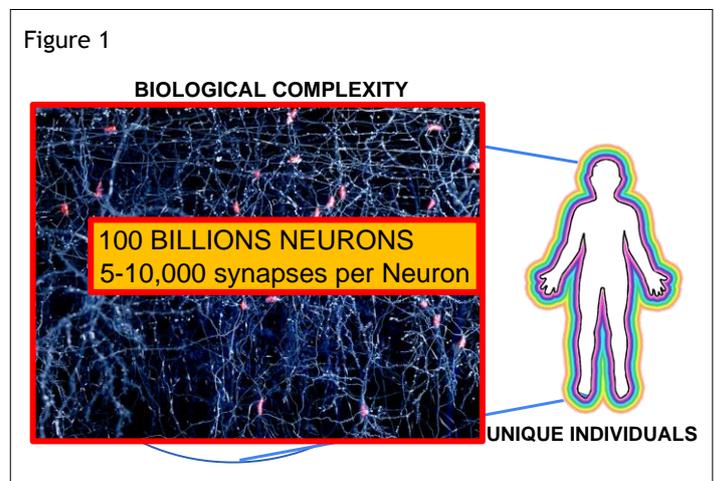
#### Adapter la population à l'essai clinique

C'est la dernière cause d'échec : une population qui souvent n'est pas du tout adaptée à l'essai clinique envisagé. Essentiellement parce que cette population est hétérogène, et mal comprise. On n'a pas vraiment étudié les biomarqueurs, ni vraiment sélectionné la population la plus probable pour répondre à la thérapie et à la dose choisies. Tout simplement, en fait, elle ne correspond pas au mécanisme biologique visé. On le constate souvent quand on fait des études post-mortem. Par exemple, 60 % des malades seulement qui ont participé à des essais cliniques pour Alzheimer, il y a dix ans, étaient probablement atteints par la maladie. 40 % présentaient, en fait, d'autres causes de démence.

### La complexité de la biologie

Le cœur du problème, la raison fondamentale de toutes ces difficultés, réside dans la complexité de la biologie, alliée à l'exigence de précision. La recherche des soixante-quinze dernières années était une recherche réductionniste, qui a amené à comprendre les éléments fondamentaux de la nature de la cellule (l'ADN, l'ARN, les protéines etc.), mais cela n'a jamais pu être vraiment intégré dans une compréhension des systèmes biologiques eux-mêmes et leurs interactions, leur régulation. Il suffit de regarder une coupe de neurones pour se faire une idée d'une complexité biologique qui dépasse les capacités d'analyse que nous avons aujourd'hui (figure 1).

Figure 1



## Les pistes de progrès

### Faire avancer la biologie et les agents thérapeutiques

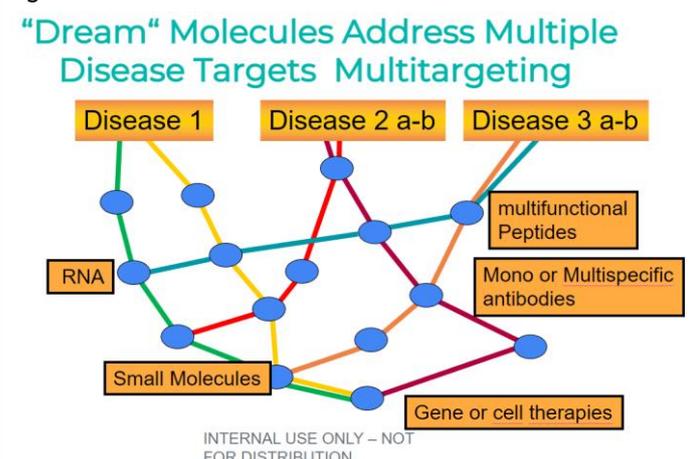
Grâce aux énormes progrès de ces vingt dernières années, nous disposons aujourd'hui de toute une gamme de nouvelles technologies (spectroscopie de masse, microscopie, résonance magnétique, imagerie, génie génétique et cellulaire, etc.). Mais cela ne nous donne encore qu'une vue trop floue, en fait, de la biologie : on n'arrive pas nécessairement à extraire de ces images-là des données sur lesquelles il est possible d'agir.

De fait, les problèmes à gérer ne sont ni simples et linéaires, comme on a pu s'en rendre compte dans la lutte contre le cancer, dès 1971. À part dans les maladies infectieuses où un agent infectieux très précis est la cause de la maladie, et peut être directement attaqué - souvent d'ailleurs avec plusieurs médicaments - ou dans le cas de maladies mono-géniques où la lésion est connue et peut éventuellement être corrigée avec la thérapie génique, il est souvent impossible de tracer une méthode thérapeutique qui ne s'appuie que sur une molécule.

La grande avancée des dix dernières années a été de trouver les molécules « Rêve » qui peuvent attaquer plusieurs cibles en même temps (ce qu'on appelle le « multitargeting », figure 2). C'est l'exemple du Dupixent, dont j'ai dirigé le programme chez SANOFI : un médicament qui attaque le récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13 qui se trouvent au croisement des trois manifestations du mécanisme central de maladies allergiques comme la dermatite atopique, l'asthme, ou l'œsophagite allergique. Étant bi-spécifique, le Dupixent a permis de traiter quatorze indications dans la biologie de ces allergies dues aux Th2 et à l'augmentation des éosinophiles.

C'est aussi l'exemple, entre beaucoup d'autres, de l'ARN pour le vaccin contre le COVID, ou des peptides multifonctionnels qui ont parfois deux ou même trois fonctions. Pour ma part, je m'intéresse aujourd'hui à des médicaments tri-spécifiques, et quadri-spécifiques. Grâce à l'ingénierie des cellules et de la thérapie génique, on arrive aujourd'hui à réguler ou à éditer le génome de manière assez complexe.

Figure 2



### Mieux cibler

Dans ce domaine, les révolutions des dernières années laissent présager de véritables progrès. Par exemple, ALPHA-FOLD 2 est un programme d'intelligence artificielle, développé sur DeepMind pour jouer aux échecs et au jeu de go. Dans ce projet, qui a débuté en 2016, on a utilisé des structures atomiques connues, et on a pu apprendre à la machine à déterminer la structure spatiale d'une protéine à partir de sa séquence d'acides aminés. Une véritable révolution : on connaît désormais la structure physique de la cible et on peut l'attaquer avec les petites molécules ou d'autres moyens thérapeutiques.

Le défi, en fait, c'est de modifier la biologie à notre avantage. Et là, l'ingénierie génétique a fait des progrès énormes, surtout dans le domaine des plasmides où l'on arrive maintenant à insérer des morceaux d'ADN ou même d'ARN dans la cellule. C'est ce qui a été fait, par exemple, pour le vaccin contre le Covid : il n'y a pas eu de développement de protéines, on a seulement encodé les protéines nécessaires pour générer une immuno-généité. Ce qui peut se faire maintenant avec une précision de plus en plus extraordinaire.

### Mieux doser

Le dosage est une question de rigueur, de discipline. Près de 20 à 30 % d'échecs thérapeutiques peuvent être imputés à une imprécision de dosage. Il est donc absolument nécessaire de développer de meilleures méthodes d'évaluation.

### Créer un nouveau paradigme

On essaie aujourd'hui de comprendre la population et la méthodologie qu'on met en œuvre avec ce que j'appelle une stratégie de biotypage multi-couches. Cela signifie travailler au niveau du réseau épigénomique, du réseau génomique, du réseau transcriptomique, et de leurs interactions, de l'immunologie, voire de modèles quantitatifs qui sont en train de se développer, pour arriver à faire des cibles thérapeutiques au niveau atomique, comprendre les cellules elles-mêmes et bientôt avoir de nouveaux modèles animaux de maladies avec la technologie CRISPR, comprendre des phénotypes humains, comprendre aussi, à travers les biomarqueurs, l'hétérogénéité de la maladie ou de la population. Grâce, bien sûr, aux biopsies, à la génétique humaine et à l'enregistrement en temps réel de paramètres biologiques, qui devient très important, notamment les biomarqueurs numériques comme les téléphones ou les capteurs qu'on pose sur le corps humain pour mesurer certains paramètres. Grâce aussi, bien sûr, à l'imagerie.

Face à cette avalanche d'informations à gérer, on ne pourra plus faire de progrès sans les capacités d'analyse des « digital data sciences ». Nous touchons là à la frontière de la recherche : la recherche biomédicale actuelle exige désormais une convergence

multidisciplinaire entre les sciences de la vie, les sciences physiques, les sciences mathématiques mais surtout les « data sciences ».

### Améliorer les conditions de fabrication

Face à des agents thérapeutiques de plus en plus complexes, la fabrication elle aussi devient une étape de plus en plus compliquée car les méthodes utilisées sont complètement dépassées. Tous les jours, dans notre domaine, on peut être confronté au manque d'efficacité de vieilles technologies qui peuvent causer des retards considérables. En fait, il y a encore une totale déconnexion entre le progrès technologique, l'engineering de la fabrication biologique, et le défi au niveau thérapeutique.

### Les facteurs de succès, passés et à venir

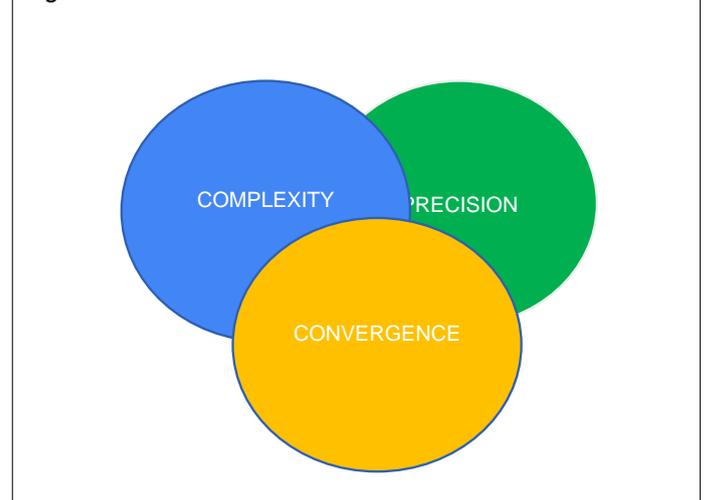
Quand on regarde l'ensemble des maladies et des traitements qui ont réussi, on se rend compte que la recherche de base avait identifié les déclencheurs de la maladie, ses cibles et son mécanisme. Par ailleurs, les outils capables d'étudier cette maladie *in vivo* existaient, que ce soit des biopsies ou des biomarqueurs... Les deux doivent aller ensemble : il est impossible de contrôler un mécanisme biologique qu'on ne peut pas mesurer.

S'est ajoutée aujourd'hui la capacité, en recherche translationnelle, de caractériser avec précision les populations de malades auxquelles le médicament s'applique. Et bien sûr, les différents marqueurs prédictifs sont essentiels. Mesurer et moduler les mécanismes de la maladie est fondamental pour pouvoir progresser. Mais surtout, ce qui est vraiment important, c'est de connaître la cause fondamentale de la maladie. Ce qui n'est pas toujours possible, surtout dans les maladies chroniques assez complexes - c'est seulement possible dans les maladies rares, les maladies monogéniques -.

Ce qui est acquis aujourd'hui, c'est de savoir de mieux en mieux organiser des équipes de recherche moderne. Et les progrès sont en cours - peut être trop lents - dans la maîtrise de la bio technologie.

S'il fallait retenir une image, ce serait ce schéma (figure 3) où se croisent la complexité - qu'on essaie de simplifier -, la précision - nécessaire car la population humaine est hétérogène -, et la convergence des technologies, des méthodologies et de la biologie, qu'il est nécessaire d'encourager et de dominer de mieux en mieux.

Figure 3



## Débats

**Pierre-Étienne Bost :** *Dans toutes les études de ces systèmes, il me semble que la composante dynamique est extrêmement importante. On reste encore à des visions assez figées de tous nos systèmes, alors qu'une pathologie a un début, éventuellement une fin si tout se passe bien, et suit, en tout cas, toute une évolution avec différentes phases. C'est une préoccupation intellectuelle mais aussi pratique à laquelle se trouvent confrontés les chercheurs. Il y a aussi une obligation de compréhension qui va en s'affinant mais qui génère un nombre de données fantastique. Aujourd'hui, cela représente 700 000 publications nouvelles par an. Donc tout cela mérite d'être pris en compte et complique singulièrement la tâche. Enfin, il y a la question des modèles, qu'ils soient expérimentaux, éventuellement plus évolués ou même, si possible, théoriques. Comment arrivons-nous à valider tous ces modèles ?*

**Élias Zerhouni :** Vous avez raison, la dynamique du système est aussi importante que sa description ponctuelle. J'ai déjà donné l'exemple de la maladie d'Alzheimer. Comprendre son évolution dynamique dans le temps d'un point de vue phénotypique est important. Au niveau moléculaire, par exemple. Comme pour le vaccin contre le virus respiratoire syncytial. Pendant des années, les échecs se sont succédé. Parce que la

molécule essentielle vue en microscopie électronique avait une forme pliée alors qu'elle s'ouvrait en partie, à l'approche du virus. Le vaccin génotypé devait donc se faire sur forme ouverte. Depuis qu'on a compris cette dynamique, on est arrivé à deux vaccins, aujourd'hui en phase 3, qui ont des résultats extraordinaires. Donc la dynamique moléculaire elle-même devient importante. C'est qui s'est passé également avec le Coronavirus... Deux phénomènes complètement différents ne peuvent être découverts parfois qu'avec une dynamique à la milliseconde. C'est de la recherche physique très avancée, encore à l'état embryonnaire.

*Il existe des domaines auxquels les industriels ne s'intéressent pas ou peu, les antibiotiques, par exemple, qui sont un vrai défi aujourd'hui. Et certes, on comprend pourquoi : si l'on trouvait un nouvel antibiotique efficace, le malade serait traité en quelques jours, mieux vaut s'intéresser au diabète... Et les autorités de régulation, ne donneraient pas l'autorisation, sauf pour les cas très graves. C'est tout de même un problème, à la fois pour les États et pour les industriels...*

**Élias Zerhouni** : Il s'agit là d'un problème important qui n'a rien à voir avec la biologie mais qui décrit un échec du marché dans une économie libre où il est impossible d'investir sans garantie de revenu. J'ai, à plusieurs reprises, rencontré cette résistance dans les grandes compagnies, en travaillant sur les maladies infectieuses, notamment les maladies parasitaires. Par exemple, pour le projet de vaccin contre le virus d'Epstein-Barr (EBV) que j'ai supporté quand j'étais chez Sanofi. Trois fois, j'ai essayé de convaincre la compagnie de développer ce vaccin. Refus total. Et toutes les autres compagnies ont réagi pareil : « économiquement, ça ne marche pas », « cela concerne uniquement les enfants africains qui ont des lymphomes de Burkitt »... Mais on n'a rien lâché. Quand j'ai quitté Sanofi, j'ai créé une autre biotech, et avec mes collègues, nous avons continué à développer le vaccin parce que nous étions convaincus, même si cela n'avait pas de sens économique, que cela avait un sens humain, de santé publique. Et voilà que l'année dernière, sort une étude menée sur 10 millions de soldats américains pendant une vingtaine d'années, dans laquelle un chercheur conclut que la maladie de EBV (mononucléose infectieuse) est la cause de la sclérose en plaques. En deux semaines, cinq compagnies étaient à notre porte pour travailler avec nous. Et nous venons de conclure un accord avec Merck pour développer le vaccin. On voit bien que des facteurs économiques et de marché contrôlent le comportement et l'allocation de priorités de Recherche et Développement. C'est le problème des bénéfices communs, en fait, que seul un gouvernement et une politique gouvernementale peuvent vraiment équilibrer.

*Est-ce que l'apport de l'intelligence artificielle va ou non profondément modifier la façon dont on certifie ou on autorise les thérapeutiques ? Historiquement, on les labellise à dire d'expert, mais j'ai cru*

*comprendre que maintenant l'intelligence artificielle est bien plus capable de certifier la supériorité d'un nouveau mécanisme thérapeutique que tel ou tel professeur, aussi savant soit-il, tel laboratoire, telle université ou tel hôpital...*

**Élias Zerhouni** : C'est une question qu'on se pose. Et la réponse est oui : c'est déjà le cas à l'état embryonnaire, mais cela va s'améliorer dans le temps.

*Est-ce que l'avenir, pour créer de nouveaux médicaments, sera plutôt Google que Sanofi ?*

**Élias Zerhouni** : Peut-être mais dans un avenir lointain, car le système régulateur mondial évolue beaucoup moins vite que la science. Mais effectivement, je pense qu'il va y avoir dans tous les domaines de la santé, des applications de plus en plus importantes de l'intelligence artificielle. Par exemple, un iPhone déjà peut être utilisé pour suivre des malades qui souffrent de maladies mentales : des compagnies aux États-Unis font ainsi du « tracking » sur les malades, et arrivent à savoir combien de fois ils touchent leur téléphone, combien de textes ils écrivent, s'ils sont en dépression ou en phase maniaque... Des applications digitales basées sur une intelligence artificielle sont déjà approuvées par la FDA pour faire de la prédiction de maladies cardiovasculaires. Votre montre Apple, peut vous prévenir que vous avez un problème... Oui, il va y avoir un changement technologique extraordinaire. Nous ne pouvons plus nous contenter de quelques médecins qui donnent leur avis. Il faut être beaucoup plus quantitatif, beaucoup plus scientifique.

*Pierre-Étienne Bost : Question un peu insidieuse, quelle est la place de la sérendipité dans tout cela ?*

**Élias Zerhouni** : Bonne question. Pour donner un exemple, je citerai ce médecin, en voyage en Colombie, qui observe des familles victimes de démence précoce, et se met en contact avec un chercheur aux États-Unis, qui pense à une cause génétique. Ils découvrent ainsi la préséniline, qui a muté chez ces malades-là, et qui devient un sujet d'extraordinaire importance : Roche fait des essais cliniques et on découvre une forme d'Alzheimer... Bel exemple de sérendipité : personne n'a cherché ce qui a été trouvé.

**Pierre-Étienne Bost** : On ne peut pas faire de la sérendipité une stratégie industrielle, c'est clair. Mais je cite souvent l'exemple de la Cyclosporine : la découverte justement tout à fait aléatoire faite par Roche dans les années 60, d'une molécule naturelle qui a révolutionné le développement de la greffe dans le monde. L'ivermectine aussi est une découverte de sérendipité : si les équipes de Merck n'avaient pas eu l'idée de tester ce produit issu de la recherche du Professeur Omura au Kitasato Institute sur un modèle de rat infecté par un parasite (*nematodes dubius*), ils n'auraient jamais découvert l'activité antiparasitaire de l'ivermectine...

**Élias Zerhouni** : 50 % des médicaments qui ont été développés jusque dans les années 70-75 sont des produits naturels. Le sérendipité est effectivement un moteur d'innovation.

**Pierre-Étienne Bost** : On aurait encore de nombreuses questions. On pourrait mettre en face de toute la complexité biologique toute la diversité extraordinaire de l'espace chimique, par exemple, qui va être en fait un moyen de continuer à explorer avec des sondes, qu'elles soient chimiques ou biochimiques, la diversité de ces systèmes et leur complexité. Donc, pour ma part, je suis assez optimiste. Je sais aussi que l'industrie fait

face à des défis qui sont précisément ce morcellement et en même temps l'apparition de nouveaux modes de thérapies (thérapie génique, thérapie cellulaire) qui nécessitent des organisations différentes. Mais je fais confiance à ce monde-là pour y faire face et permettre l'accès, dans des conditions économiquement raisonnables, au plus grand nombre de patients.

**Élias Zerhouni** : Je suis d'accord. Nous ne ferions pas ce que nous faisons si nous n'étions pas optimistes !

**Mots clés** : agent thérapeutique, biologie médicale, imagerie médicale, ingénierie médicale, innovation thérapeutique, recherche médicale, thérapie génique

**Citation** : Élias Zerhouni & Pierre-Étienne Bost. (2023). *Les défis en matière d'innovation thérapeutique*. Les soirées de l'Académie des technologies. @

Retrouvez les autres parutions de l'Académie des technologies sur notre site

Académie des technologies. Le Ponant, 19 rue Leblanc, 75015 Paris. 01 53 85 44 44. [academie-technologies.fr](http://academie-technologies.fr)

Production du comité des travaux. Directeur de la publication : Denis Ranque. Rédacteur en chef de la série : Hélène Louvel. Auteurs : Marie-Claude Treglia. N°ISSN : en attente.

Les propos retranscrits ici ne constituent pas une position de l'Académie des technologies et ils ne relèvent pas, à sa connaissance, de liens d'intérêts. Chaque intervenant a validé la transcription de sa contribution, les autres participants (questions posées) ne sont pas cités nominativement pour favoriser la liberté des échanges.