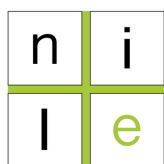


Cycle de conférences des spécialistes :

1ère conférence : D'un prix Nobel à la validation d'une nouvelle classe thérapeutique : l'exemple de l'ARN interférent

Un partenariat :



Jeudi 17 mars 2022

Au vu des innovations thérapeutiques qui configureront la médecine de demain et révolutionneront les parcours de soin et de vie des malades, **nile** organise en partenariat avec la **Fondation de l'Académie de Médecine (FAM)** un cycle de conférences des spécialistes sur la médecine de demain. Ce cycle de conférences traite des bouleversements induits par l'arrivée d'innovations disruptives pour le système de santé et permettra de parvenir à une meilleure appréhension du grand public sur ces enjeux.

Pour la première conférence qui s'intitule « *D'un prix Nobel à la validation d'une nouvelle classe thérapeutique : l'exemple de l'ARN interférent* », nous avons eu le plaisir et l'immense honneur d'accueillir **Phillip Allen Sharp**, Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1993*.



*Phillip Allen Sharp est un biochimiste américain né en 1944 aux États-Unis. En 1993, il reçoit le Prix Nobel de physiologie ou de médecine pour ses travaux sur l'épissage alternatif et la découverte des introns. En 2006, il reçoit la National Medal Of Science, une médaille décernée par le président américain aux personnes ayant apporté une contribution importante dans le domaine des sciences.

Les autres intervenants :

- **Isabelle Rocher**, porte-parole des patients atteints de porphyrie hépatique aigüe
- **Pr Andoni Echaniz Laguna**, responsable du Centre de référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales (NNERF) à l'Hôpital Kremlin Bicêtre
- **Pr Patrick Couvreur**, académicien, professeur émérite de pharmacotechnie et biopharmacie à l'Université Paris-Saclay, spécialiste des nanotechnologies médicales
- **Antoine Barouky**, directeur général Alnylam Pharmaceuticals France
- **Philippe Berta**, député du Gard, président du groupe d'études sur les maladies rares

Une table ronde animée par **Olivier Mariotte**, président de **nile**.

Résumé :

Autour du thème de l'ARN interférent, cette conférence aura permis de retracer les grandes étapes du développement d'une nouvelle classe thérapeutique. De la découverte scientifique à la réalité thérapeutique pour les patients, en passant par le rôle des cliniciens et les moyens à concentrer dans la recherche, les intervenants auront ainsi mis en lumière les conditions nécessaires à une meilleure intégration de la médecine du futur et des innovations de demain dans les politiques de santé.

L'ARN interférent : de la science fondamentale à la plateforme technologique

Le Prix Nobel Phillip Sharp s'est exprimé lors de cette conférence sur le parcours de l'ARN interférent. Le passage de la découverte scientifique à l'exploitation industrielle a en effet été ardu : très fragile, l'ARNi a besoin, tout comme l'ARN messenger, d'être transporté dans le corps humain par des vecteurs. Deux vecteurs ciblant les cellules hépatiques ont ainsi été utilisés : les nanoparticules lipidiques qui, validées avec l'ARNi, ont également servi à stabiliser les vaccins à ARNm, ainsi que le GalNac, un sucre qui a permis la mise au point de traitements à venir qui, avec seulement 2 injections sous-cutanées par an, vont certainement révolutionner la prise en charge de malades chroniques et la vie des malades.

Il aura fallu pas moins de 18 années de travaux de recherche et de levées de fonds suffisantes après la création d'Alnylam en 2002 pour construire cette nouvelle plateforme technologique. L'ARN interférent a en effet ouvert la voie une nouvelle classe de médicaments innovants capables de transformer les vies des personnes atteintes de maladies génétiques rares, cardio-métaboliques, hépatiques, infectieuses et du système nerveux central. Si ces avancées ont pu voir le jour, elles

le doivent notamment à une communauté aux Etats-Unis réceptive aux découvertes scientifiques, ainsi qu'à un dialogue important entre les hôpitaux, les chercheurs et les entreprises pharmaceutiques.

Les patients face aux innovations médicales

Tout l'intérêt de ce travail collaboratif entre différents acteurs de la santé n'a en somme qu'une finalité : celle d'améliorer la qualité de vie du patient. C'est le cas de ceux souffrant de porphyrie hépatique aiguë, une maladie génétique rare générant des crises et des douleurs abdominales très intenses. Les calmants habituels ne suffisant pas à calmer la douleur, les patients se retrouvent contraints à recevoir de la morphine. Isabelle Rocher, patiente, a vécu pendant 20 ans avec des crises à répétition, des hospitalisations et des arrêts de travail. Mais depuis 2 ans, sa qualité de vie s'est nettement améliorée grâce à la prise d'un traitement à base d'ARN interférent développé par Alnylam. Ce traitement lui a permis de retrouver une vie privée normale et de reprendre son travail. Malheureusement, tous les patients ne bénéficient pas de ce traitement. Il faut en effet faire 4 crises de porphyrie par an pour y avoir accès.

Plus globalement et selon Isabelle Rocher, les patients restent très tributaires de ce que les médecins considèrent comme étant la bonne solution pour eux. Les patients disposent pourtant d'une parole tout aussi légitime que la parole médicale et doivent également être parmi les premiers interlocuteurs aux côtés des chercheurs dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Pour ce faire, les médecins référents d'une pathologie ne devraient pas seulement se renseigner auprès des patients qu'ils connaissent mais également prendre le réflexe de se retourner vers les associations. Le Professeur en santé publique Yves Lévi a notamment proposé à ce que les patients soient davantage formés pour parvenir à une véritable co-construction des décisions des professionnels de santé.

Les cliniciens dans le développement d'une nouvelle classe thérapeutique

Ce dialogue à construire entre acteurs de santé se révèle également être au cœur de l'activité des cliniciens. Comme l'a souligné le Professeur Andoni Echaniz Laguna, ces derniers se trouvent en effet à l'interface entre les chercheurs fondamentaux, les industriels, les associations de patients et l'administration hospitalière. Un élément fondamental dans leur activité repose sur la volonté d'accompagner de nouveaux traitements en lançant le recrutement de patients. Pour le traitement développé par Alnylam contre l'amylose héréditaire, il a fallu une dizaine d'années de travail pour construire le bon design d'essai clinique. Le Professeur Laguna a toutefois mis en lumière le manque des registres nationaux en France sur les maladies rares qui permet-

traient pourtant d'avoir davantage d'éléments sur l'histoire naturelle des maladies et sur le nombre de patients qui en souffrent.

Comme rapporté par Anne-Sophie Lapointe, cheffe de projet maladies rares à la Direction Générale de l'Offre des Soins, les 24 Réseaux Européens de Référence (ERN), dont 1/3 sont pilotés par des médecins français, déploient actuellement une stratégie européenne pour renforcer la collecte des données. Les registres seront davantage fournis et permettront de mieux analyser l'évolution des maladies.

Malgré les failles constatées en termes de données, la France est tout de même parvenue à jouer un rôle majeur dans la mise à disposition du traitement contre l'amylose héréditaire. Comme l'a souligné Antoine Barouky, la France était le premier recruteur d'essais cliniques au niveau mondial pour ce traitement, avec une mention spéciale pour l'Hôpital Kremlin-Bicêtre qui a activement contribué à la réussite de cette démarche.

La recherche en France : état des lieux et perspectives

La crise Covid a toutefois rappelé que ces faits notables n'étaient malheureusement pas représentatifs de l'état de la recherche en France. Selon Philippe Berta, les verrous seraient culturels avec une dichotomie entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée et entrepreneuriale. Pour le Professeur Patrick Couvreur, la recherche fondamentale évolue dans un système très complexe dans lequel les jeunes chercheurs ne s'y retrouvent plus. La bureaucratie, de plus en plus lourde, s'ajoute à une faible rémunération avec une moyenne d'entrée de 34 ans pour salaire inférieur au double du SMIC. Ce constat engendre une perte d'attractivité des carrières de la recherche scientifique en France avec une « fuite des cerveaux ». Il apparaît ainsi urgent de renforcer les moyens de la recherche en France, notamment face à des révolutions scientifiques aussi majeures que les ARN.

Comme le formulait le Professeur Couvreur, « nous avons les briques mais pas le liant ». En effet, la qualité de la recherche clinique reste tout de même la première raison pour laquelle les industriels restent en France. La recherche fondamentale est un des atouts majeurs de notre pays bien que les dépenses dans ce domaine ne soient pas suffisantes, en particulier pour la biologie santé. Des progrès, bien que non suffisants, ont toutefois été réalisés ces dernières années. On pense notamment à la loi de programmation de la recherche qui prévoit une augmentation progressive du budget de la recherche publique de 25 milliards d'euros d'ici 2030.

Enfin, le député Philippe Berta a défendu l'idée que le médicament ne devrait pas être sous l'égide sur le ministère de la Santé. Cette situation mène selon lui à ce que le

médicament soit perçu comme un centre d'économie et non pas comme un débouché de recherche scientifique. Afin de sortir de ce schéma, Philippe Berta a ainsi proposé que le médicament soit sous la tutelle d'un grand ministère de la Recherche et de l'Innovation.

Le financement de l'innovation en France

Au-delà du soutien à la recherche clinique, la question du financement constitue également un enjeu essentiel face à l'arrivée d'innovations disruptives dans notre système de santé. Selon le Professeur Patrick Couvreur l'investissement en France reste un problème majeur pour les entreprises innovantes en santé. En plus d'une absence de goût pour le risque en France, ces dernières font également face à des freins empêchant le chaînon industriel de se constituer et de garantir un accès large à des thérapies répondant aux besoins des patients.

A titre d'exemple, l'Agence nationale de la recherche (ANR) finance selon le Professeur davantage de la recherche sur des projets scientifiques existants que celle issue de projets innovants. Il y a en parallèle une certaine difficulté en France à financer sur le long terme une entreprise qui ne rapporte pas ou peu d'argent. C'est pourtant cette prise de risque et cette confiance dans la recherche scientifique qui a permis à Alnylam de développer des traitements qui répondent aujourd'hui aux besoins des patients. La société biopharmaceutique a en effet mis près de 20 ans et 3,5 milliards de dollars d'investissements en recherche pour développer sa plateforme technologique à base d'ARN interférent.

Ce développement doit également au fait que l'innovation est perçue outre-Atlantique comme un monde de collaboration. C'est ce que l'on retrouve au Royaume-Uni avec Novartis qui a racheté une molécule d'Alnylam et signé un accord avec les autorités sanitaires britanniques pour permettre à 300.000 patients présentant un risque élevé d'accidents cardiovasculaires de recevoir en accès simplifié un traitement contre l'hypercholestérolémie. En France, les partenariats entre le public et le privé sont moins présents et moins solides avec peu d'outils qui financent les biotechnologies. Il est à noter qu'un certain nombre de biotechs survivent grâce à des fonds publics, une situation qui fragilise leur viabilité.

Mais si l'on attend beaucoup des pouvoirs publics, il ne faudrait pas hésiter selon Antoine Barouky à mobiliser d'autres sources d'investissement. Quand les pouvoirs publics pourraient se focaliser sur le financement de la recherche fondamentale et sur les outils à déployer pour attirer les investisseurs, Il faudrait en parallèle veiller à insuffler une culture de l'investissement et inciter les Français à investir dans l'innovation souveraine. Ces outils pourraient être, selon Philippe Berta, de créer un li-

vret d'épargne d'innovation ou encore, selon Antoine Barouky, de flécher dans l'assurance-vie un pourcentage donné à investir dans des secteurs stratégiques tels que la santé.

Des motifs d'espoir semblent toutefois émerger avec une culture de l'investissement qui commence à arriver en France. Elle s'incarne par des acteurs comme Nov Santé, un fonds d'investissement géré par Eurazeo qui a pour objectif de financer les PME et ETI en santé en France et de participer au renforcement des filières de santé françaises.

Conclusion

En somme, cette conférence aura permis de dresser les enjeux qui émergent dès lors qu'une découverte scientifique se transforme une réalité thérapeutique pour les patients. Si la plateforme technologique de l'ARN interférent a permis de développer des traitements dans les maladies rares, il faudra d'ores et déjà réfléchir à son intégration dans les politiques de santé contre les maladies prévalentes, l'ARN interférent étant voué à jouer un rôle essentiel dans la médecine du futur.