

Comment encourager le financement de la recherche de médicaments innovants en France ?

Le constat

S'il est une période où de nouvelles molécules eussent été les bienvenues, c'est bien celle de 2019-2021 où le manque de médicaments pour le traitement de l'infection virale du SARS-CoV-2 se fait cruellement sentir. Cette situation de pandémie montre combien la nécessité de développer la recherche de nouveaux médicaments efficaces pour le traitement médicamenteux de certaines pathologies qui menacent l'humanité est impérative. À ce titre, la mobilisation à l'échelle internationale de l'ensemble du potentiel de recherche en matière d'innovation moléculaire à visée thérapeutique que représentent l'industrie pharmaceutique, les organismes publics de recherche et les universités, est une nécessité absolue.

En 2018, cinquante-neuf médicaments ont été approuvés par la US Food and Drug Administration (FDA) ; en 2019, ce nombre est passé à cinquante-deux [1]. En France, le nombre de brevets pharmaceutiques déposés à l'Office européen des brevets est de 161 en 2017, 194 en 2018 [2]. En 2019, aucun médicament développé par une compagnie pharmaceutique française a été approuvé par la FDA. Seul le Dupixent (dupilumab), anticorps développé par Sanofi contre les dermatites atopiques, a été approuvé par la FDA en 2020 [3]. Force est de constater que la majorité des médicaments approuvés par la FDA sont déposés par les grandes sociétés pharmaceutiques américaines. Au niveau français, le seul médicament approuvé en 2019 par la FDA est l'Asparlas, développé par la société Servier, une macromolécule appartenant à la famille des « PEGylated drugs » pour le traitement de la leucémie [4]. Évaluer l'activité d'un pays en matière d'innovation moléculaire à visée thérapeutique au travers du seul nombre de médicaments approuvés par la FDA, ou ayant reçu une AMM par des sociétés pharmaceutiques dont seul le siège social est établi dans ce pays, est quelque peu réducteur.

Prenons le cas de la société française Sanofi : par son acquisition de Genzyme basée à Boston aux États-Unis, sa participation financière dans la société Regeneron Pharmaceuticals basée à Tarrytown dans l'État de New York, ou par son partenariat triangulaire Sanofi/Genzyme/Alnylam Pharmaceuticals, une biotech basée à Cambridge dans le Massachusetts, peut-on attribuer à la France les nouveaux médicaments développés aux États-Unis par Sanofi dont le siège social est en France ? Ce même questionnement peut s'appliquer à la société Roche Pharmaceuticals basée à Bâle en Suisse. Roche International est une « big pharma », l'un des plus gros producteurs de blockbusters, dont la majorité sont issus de recherches menées aux États-Unis, en particulier par la société Genentech basée à San Francisco. Néanmoins, la Suisse est considérée comme le premier pays européen pour la découverte et le développement de médicaments pharmaceutiques innovants.

Ces exemples montrent combien il est difficile de porter un jugement fiable sur la capacité d'une société représentative

d'un pays sur son potentiel en matière d'innovation moléculaire à visée thérapeutique par la simple évaluation du nombre de brevets déposés, ou de médicaments approuvés (« FDA approved ») ou ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Au niveau international, force est de constater que l'innovation moléculaire à visée thérapeutique mondiale, plutôt que de prioriser la recherche de médicaments innovants, tend à développer la recherche de « biomédicaments » qui sont des produits biotechnologiques, synthétisés par une source biologique, généralement une cellule vivante ou extraite d'elle, et non créés et synthétisés par les chimistes organiciens. L'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour le développement de l'immunothérapie et des biomédicaments se fait en partie au détriment de la recherche en chimie médicinale classique. Comparativement au développement de molécules innovantes classiques que représentent les principes actifs de synthèse, le développement de biomédicaments requiert des temps plus courts, des financements moins onéreux et des taux d'échecs plus faibles. Ce constat risque de décourager les jeunes chimistes passionnés par la synthèse de molécules d'intérêt pharmacologique à se lancer dans des projets de synthèse de principes actifs et dans la création de startups dans le domaine de la chimie médicinale. Pourquoi continuer à découvrir des familles innovantes de molécules à visée thérapeutique alors que la recherche de biomédicaments est plus prometteuse, moins aléatoire et moins onéreuse ?

Le potentiel de la recherche publique française en matière de chimie médicinale et d'innovation moléculaire à visée thérapeutique

La France compte soixante-sept universités et quatre grands organismes de recherche – CNRS, Inserm, INRA, CEA – et quelques autres agences de recherche plus petites. Parmi les sections du CNRS, sept appartiennent à l'Institut de Chimie et sont souvent associées à des laboratoires universitaires. La recherche publique et académique française dans le secteur de la chimie comprend environ entre cent-cinquante et deux cents équipes de recherche [5]. Environ un tiers de ces équipes développe des recherches liées à la chimie organique, bio-organique ou médicinale, y compris la chimie marine, la chimie des produits naturels, glucides, acides aminés, protéines, etc. L'un des plus grands succès français est sans conteste la découverte du Taxotère (docétaxel), une molécule découverte par une équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Gif-sur-Yvette), dont la licence a rapporté au CNRS entre 300 et 350 millions d'euros entre 1999 et 2008 [6]. Par comparaison, le développement du sofosbuvir, premier médicament contre le virus de l'hépatite C, mis au point par la société californienne Pharmasset – rachetée en 2011 pour 11 milliards de dollars par Gilead –, fut un succès retentissant ; lors du lancement, le coût du traitement par le sofosbuvir pour trois mois a été de l'ordre de 84 000 dollars.

Malheureusement, la probabilité pour qu'un médicament qui a passé avec succès les différentes phases cliniques soit totalement approuvé par les différentes instances internationales est de l'ordre de 14 % [7]. Ce constat, peu encourageant, représente un frein pour la création de petites entreprises dédiées à l'innovation moléculaire à visée thérapeutique. Ces nouvelles « biotechs », qui ciblent préférentiellement des pathologies de niche, doivent souvent faire face à de sérieux problèmes de financement. Les taux d'attrition élevés représentent un trop grand risque pour les investisseurs qui hésitent à s'engager dans la recherche de médicaments innovants, dont les temps de développement sont souvent incompatibles avec leurs perspectives de profit [8]. Le chimiste organicien « créateur et designer » de molécules pourrait trouver du réconfort en considérant qu'il serait possible de créer plus de 26 millions de molécules, ne contenant pas plus de onze atomes (carbone, azote, oxygène, fluor), en utilisant des méthodes de synthèse conventionnelles [9], que seulement 0,24 % ont été synthétisées, et que parmi les médicaments approuvés entre 1982 et 2003, uniquement 49 % étaient dérivés de produits naturels. Vu sous ce prisme, l'avenir de l'innovation moléculaire à visée thérapeutique n'est peut-être pas aussi sombre qu'il n'apparaît dans les constats précédents.

Exemples significatifs de biotechs françaises dédiées à l'innovation thérapeutique aux « fortunes diverses » : Trophos, Biopharmed, Planktovie

Le choix de ces trois startups créées entre 1999 et 2017 (Trophos, 1999 ; Biopharmed, 2008 ; Planktovie, 2017) a pour origine le fait que professeur à l'Université Aix-Marseille, j'ai été cofondateur et participé au développement de ces trois startups.

La première, Trophos, pourrait être qualifiée de « success story ». Après quatorze ans de recherche, Trophos a mis au point et développé jusqu'au stade clinique l'olésoxime, une molécule dédiée au traitement d'une maladie rare, l'amyotrophie spinale infantile. En 2014, la société suisse Roche rachète la société Trophos pour 470 millions d'euros [10].

Le succès de Trophos a reposé sur les critères suivants :

- participation des fondateurs dans le capital de la société ;
- formation d'un consortium de fonds d'investissements privés de 40 millions de capital risque ;
- équipe de direction qui réunissait l'ensemble des compétences nécessaires : deux managers développeurs de biotechs expérimentés, deux directeurs de recherche neurobiologistes (CNRS, Inserm), un professeur de chimie biomoléculaire (université).

La deuxième société, Biopharmed, avait pour objectif la recherche et le développement de nouveaux agents anticancer pour le traitement du glioblastome (maladie rare). Le dérivé « hit », JLK1486, a été découvert et breveté [11]. Après quatre ans d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux, les fondateurs – deux professeurs d'université et un « manager développeur » expérimenté – n'ont pas pu lever les fonds nécessaires pour poursuivre le développement des phases précliniques requises (toxicité réglementaire). La société a dû cesser son activité.

La troisième, Planktovie, en cours d'activité, a pour objectif la recherche et le développement de nouvelles phytotoxines à haute valeur ajoutée, à partir de microalgues de dinoflagellés. Planktovie a bénéficié des soutiens et facilités financières

offertes par les différentes agences nationales et régionales aujourd'hui disponibles, mais qui n'existaient pas lors de la création de Trophos ; ces apports permettent de financer la phase de maturation du projet. Pour passer à la phase de « scale-up » de développement de ces phytotoxines, des études complémentaires onéreuses précliniques sont indispensables. Il sera impératif de lever les fonds nécessaires à cette étape de développement pour poursuivre les activités de Planktovie.

Le bilan du développement de ces trois sociétés dévolues à l'innovation moléculaire à visée thérapeutique amène à quelques réflexions : la société Trophos a été une « success story » parce que lors de sa création en 1999, il a été possible de constituer un consortium de fonds privés. Force est de constater que depuis quelques années, la conjoncture économique ayant changé, il est de plus en plus difficile de trouver des investisseurs privés qui s'intéressent à la découverte et au développement de médicaments innovants. Les coûts trop importants, les taux de réussite aléatoires, les temps de rentabilité des investissements très longs des sociétés de biotechs découragent les investisseurs qui préfèrent s'engager dans le domaine des biomédicaments ou de l'immunothérapie dont les perspectives de sortie sont à plus court terme. C'est la raison pour laquelle Biopharmed a cessé son activité. Pour ce qui concerne la société Planktovie, après avoir bénéficié des aides nationales et régionales, il sera impératif, malgré la conjoncture économique, de trouver les financements nécessaires pour continuer ses activités et passer au stade de développement.

Ces trois exemples montrent combien se lancer dans la création de startups dans la recherche et le développement de médicaments est aléatoire et les échecs nombreux, mais il peut arriver que le succès soit au rendez-vous. Si j'étais optimiste, je dirais que si une startup sur dix pouvait trouver le même sort que Trophos, j'encouragerais les jeunes chimistes bio-organiciens talentueux à se lancer dans la création de startups dans le domaine de l'innovation moléculaire à visée thérapeutique. Même si cette probabilité est certainement trop optimiste, une réflexion se pose : comment aider et stimuler la recherche de nouveaux médicaments en France ? Comment favoriser le développement de startups qui œuvrent dans ce domaine et surtout limiter leurs taux d'échecs ? Quelques éléments de réponse à ces questions sont proposés ci-après.

Comment aider l'innovation moléculaire à visée thérapeutique en France

Aux États-Unis, il existe de nombreuses fondations, organismes autonomes non gouvernementaux, sans but lucratif, qui disposent en propre d'une dotation en capital, dirigés par leur propre Conseil d'administration et dont la mission est de stimuler les activités philanthropiques utiles à l'intérêt général. Le régime et le rôle des fondations aux États-Unis ne sont pas foncièrement différents de ce qu'elles sont en France, mais leur échelle est tout autre. Pour des raisons culturelles, matérielles, morales, la transposition pure et simple du système américain en France ne semble guère possible. Néanmoins, une adaptation du système de fondations américaines à la française mérite réflexion.

Les difficultés auxquelles sont confrontés les dirigeants de startups se situent au niveau du goulot d'étranglement que constitue le passage des essais *in vitro*, qui ont permis de

déterminer une molécule comme un hit potentiel, aux essais de la phase *in vivo* sur plusieurs modèles animaux réglementaires. Cette phase décisive pour la décision « go no go » de la poursuite du développement de ce hit requiert de disposer de financements suffisants. Souvent, la startup fondatrice ne dispose pas des fonds nécessaires ; si elle ne réussit pas à trouver d'investissements privés, le développement de cette molécule sera stoppé, entraînant souvent la cessation d'activité.

Pour surmonter ce goulot d'étranglement financier, une solution pourrait être la suivante : créer une fondation privée, qui assurerait le développement de projets de développement de principes actifs présentés par de jeunes startups. Ces projets ne seraient examinés par les experts de la fondation que si les phases *in vitro* initiales – synthèse chimique optimisée, études pharmaco-chimiques, études de toxicité, efficacité préclinique *in vivo* – ont démontré le potentiel thérapeutique certain de cette molécule. Cette fondation, par analogie avec la Wellcome Trust au Royaume-Uni, disposerait de ressources financières suffisantes (1 à 2 milliards d'euros) qui seraient abondées par des financements privés provenant de sociétés privées ou d'entreprises, voire de particuliers, voulant investir spécifiquement le secteur santé par la découverte de molécules innovantes, sous forme de donations plafonnées à 2 ou 3 millions d'euros, en franchise d'impôt à 75 ou 80 %. Un conseil scientifique *ad hoc* sélectionnerait un certain nombre de projets susceptibles d'aboutir au développement de médicaments d'intérêt, conformément aux statuts de la fondation. Suite à cette aide limitée dans le temps par la fondation, deux cas peuvent se présenter :

- Le développement industriel de cette molécule n'est pas possible au vu des résultats défavorables obtenus après la phase clinique : l'aide à la startup est stoppée. Les pertes sont supportées par la fondation ; celle-ci étant à but non lucratif, elle a la capacité de prendre des risques.

- Les résultats obtenus après la phase clinique sont encourageants : la startup pourra bénéficier d'une valeur ajoutée significative, qui serait à partager entre la fondation et la startup innovante en cas de vente ou de contrat de coopération avec une big pharma. Au bilan, outre les réductions

substantielles d'impôts, les donateurs de la fondation participent à la promotion du développement de médicaments innovants dont la France a bien besoin. La création de cette fondation pourrait retenir en France des capitaux que d'aucun pourrait investir dans d'autres pays. Par ailleurs, cette fondation pourrait stimuler la création de startups dont l'objectif est le développement de médicaments dédiés au traitement de pathologies dont l'arsenal pharmacologique est réduit, voire inexistant, comme c'est le cas de maladies neurodégénératives ou certaines maladies rares.

[1] Biotech Bourse, US Department of health and human services, www.fda.gov/drugs/developmental-approval-process/ucm59

[2] Trust in medication in France 2019, by type of drug, Statista Research Department, Feb 4 2021.

[3] K.F. Rabe, P. Nair, G. Brusselle *et al.*, Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma, *N. Engl. J. Med.*, **2018**, 378, p. 2475-85.

[4] A. Mullard, Arvinas's PROTACs pass first safety and PK analysis, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2019**, 18, p. 85-89.

[5] CNRS, Institut de Chimie, <https://inc.cnrs.fr/fr/institut>

[6] M. Le Roux, F. Guéritte, La Navelbine® et le Taxotère®, *Histoires de sciences*, ISTE Éditions, **2017**.

[7] Deloitte Center for Health Solutions, **2016**.

[8] D. Thomas, Biotech investment fraught with pitfalls as Woodford, *Financial Times*, 30 avril **2018**.

[9] T. Fink, J.-L. Reymond, Virtual exploration of the chemical universe up to 11 atoms of C, N, O, F: assembly of 26.4 million structures (110.9 million stereoisomers) and analysis for new ring systems, stereochemistry, physicochemical properties, compound classes, and drug discovery, *J. Chem. Inf. Model*, **2007**, 47, p. 342-353.

[10] Trophos séduit Roche, *Corporate Finance News*, 16 janv. **2015**.

[11] J.L. Weatherbee, J.-L. Kraus, R.P. Moser, A.H. Ross, A novel combinatorial treatment for glioblastoma of temozolomide and JLK1486 [abstract], In *Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*, 19-23 oct. **2013**, Boston (MA), Philadelphia (PA), AACR, *Mol. Cancer Ther.*, **2013**, 12 (11. Suppl).

Jean-Louis KRAUS,

Professeur émérite, Aix-Marseille Université, Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), CNRS UMR 7288.

* Jean-louis.kraus@univ-amu.fr

