

> Qu'est-ce qu'un médicament? Comment le fabrique-t-on? Comment passe-t-on d'un produit de la chimie à l'identification d'une molécule biologiquement active, puis à un nouvel outil thérapeutique? Comment interagissent, pour atteindre ce but, des équipes de chimistes, de biologistes et de médecins? Comment la recherche académique et la recherche industrielle collaborent-elles et se complètent-elles? Autant de questions bien (trop) souvent absentes des cursus universitaires, qu'ils soient scientifiques ou médicaux. C'est pour tenter d'y répondre que Servier, l'Inserm et le CNRS ont accepté de partager leur vision à travers une série de textes que *médecine/sciences* publiera dans les mois à venir et dont voici les premiers. Les enjeux de cette connaissance sont tout à la fois médicaux, économiques et éthiques. De la chimie à la biologie, de la galénique à la pharmacodynamique, de la physiopathologie à la méthodologie des essais cliniques, l'élaboration d'un médicament puise dans toutes ces disciplines qui participent à l'innovation thérapeutique. <

Première aspiration de l'homme, la santé est un bien stratégique. L'indépendance et la puissance d'une nation sont fortement liées à sa capacité à maîtriser la santé de sa population. Si le médicament constitue l'un des vecteurs majeurs du progrès médical des dernières décennies, il reste des domaines thérapeutiques où, malgré les progrès accomplis, les besoins restent majeurs. Afin de contribuer à l'émergence des révolutions thérapeutiques nécessaires et attendues à l'aube d'un nouveau millénaire, la France se doit de maintenir l'excellence de sa recherche biomédicale et pharmaceutique. L'avancée des connaissances et les perspectives ouvertes aujourd'hui dans le domaine de la recherche thérapeutique donnent lieu à une compétition intense. C'est la conjonction d'une recherche

Recherche et innovation thérapeutique, une ambition partagée

Emmanuel Canet, Yannis Tsouderos, Laurent Perret



Groupe de recherche Servier, Servier International, 192, avenue Charles de Gaulle, 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex, France.

publique et industrielle performante et interdisciplinaire et de la capacité par l'excellence de sa recherche clinique à transférer le progrès des connaissances au lit du malade qui contribuera à maintenir en France une recherche productive et compétitive dans ce secteur stratégique. La France est aujourd'hui le deuxième marché et le premier producteur européen et l'un des principaux exportateurs de médicaments. Première branche en termes de dépense intérieure de R & D, c'est celle qui a le plus progressé au cours des vingt-cinq dernières années. Le secteur pharmaceutique est un secteur à haute valeur ajoutée et à fort potentiel de croissance, et demeure un des rares secteurs industriels créateurs d'emplois. Le médicament n'est pas le «simple» fruit conjugué de l'artisanat et du hasard. Conférer à une entité pharmacochimique une réalité pharmaceutique, thérapeutique et médicale, et mettre à disposition du corps médical et des patients un médicament répondant aux exigences d'efficacité, d'innovation thérapeutique et de sécurité, de manière rapide et compétitive représente une mission délicate: la mise sur le marché d'un médicament est l'aboutissement d'un processus long, complexe, coûteux et à haut risque, impliquant de nombreuses expertises scientifiques, technologiques et médicales, et obéissant à une réglementation internationale très exigeante.

Nécessité d'un partenariat public/privé

Les relations entre recherche publique et recherche menée au sein des entreprises du médicament devraient être construites sur la base d'un partenariat visant à pro-



mouvoir la compétitivité et la productivité de la R & D nationale, les deux secteurs bénéficiant directement ou indirectement de cette productivité. Le Groupe de recherche Servier et les grands organismes de recherche publique (universités, Inserm, CNRS, CEA...) sont engagés depuis plus de quinze ans dans des collaborations de recherches visant à mettre à la disposition des malades et des médecins des médicaments innovants répondant à des besoins médicaux majeurs aujourd'hui non couverts. Ces collaborations répondent à un double objectif: d'une part, faciliter et accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules ou de nouvelles cibles thérapeutiques en mettant en commun leurs expertises et savoir-faire complémentaires, notamment dans les domaines de la chimie, de la biologie, de la physiologie et de la pharmacologie; d'autre part, assurer la permanence en France d'une recherche pharmaceutique forte et compétitive, ne serait-ce que par le transfert des connaissances et des technologies, et la fertilisation croisée de cultures qui doivent rester complémentaires dans leur finalité. En effet, pour le Dr Jacques Servier, fondateur et président de l'entreprise qui porte son nom et qu'il a hissée par sa passion pour la recherche au rang de premier laboratoire indépendant en France, fermement attaché à sa politique d'indépendance, il est très important « qu'une découverte française puisse déboucher sur un médicament français ». L'avancée des connaissances scientifiques et médicales fait de la recherche biomédicale un enjeu majeur pour notre société. De la capacité à conduire des recherches innovantes dépendent la place et le rayonnement de la France et de l'Europe dans le monde. L'intégration des progrès scientifiques obtenus au niveau cellulaire ou moléculaire à l'échelle de l'ensemble des fonctions de l'organisme (normal ou pathologique) nécessite un effort particulier interdisciplinaire et coordonné y intégrant chercheurs cliniciens et chercheurs fondamentaux, afin de favoriser le transfert du progrès scientifique et technologique au lit du malade. L'avenir et notre réussite dépendent de notre volonté à soutenir une recherche fondamentale et clinique innovante et à intégrer les fruits de cette recherche dans la création de médicaments innovants et de nouvelles pratiques médicales et thérapeutiques.

Les retombées du partenariat

Engager des recherches en commun se doit d'être bénéfique pour l'ensemble des partenaires. À la fois en termes scientifiques, industriels, économiques ou humains, fédérer autour d'un projet des compétences multidisciplinaires est un enrichissement intellectuel permanent. Il permet également de fédérer autour du projet les exper-

tises et l'excellence nécessaires à sa compétitivité, et de contribuer ainsi de manière décisive au progrès scientifique et médical. Ces partenariats, dont l'objectif *in fine* est la création de médicaments innovants répondant à des besoins médicaux majeurs non couverts, concernent des recherches sur le cancer (tumeurs solides), les maladies métaboliques (diabète, obésité), les maladies cardiovasculaires et les neurosciences. Pour la recherche publique, ces collaborations contribuent à la valorisation des activités de recherche de ses chercheurs. En effet, si une équipe académique découvre, dans le cadre d'un partenariat avec Servier, une cible biologique originale ou des molécules actives sur une cible d'intérêt thérapeutique, les étapes de «développement chimique, pré-clinique et clinique» qui lui succèdent seront prises en charge par Servier, porteur du savoir-faire d'industriel. Pour Servier, le premier bénéfice est, bien entendu l'accès facilité à des compétences qui lui sont complémentaires. De plus, ces partenariats confèrent à la recherche Servier une notoriété dans le milieu des chercheurs, ce qui ne peut qu'inciter à d'autres collaborations et à susciter des vocations, la prise de risque et l'esprit d'entreprendre. Ces partenariats contribuent à sensibiliser les chercheurs académiques au fait que, sans les détourner de leurs missions premières, la valorisation industrielle de leurs travaux peut conduire à participer à la découverte de médicaments innovants.

Organisation du partenariat

Optimiser ces collaborations peut conduire à signer un accord cadre définissant les modalités contractuelles qui encadreront tout nouveau projet de recherche mené en commun par les deux organismes. Ainsi, le cadre juridique, qui inclut notamment des accords de confidentialité ou de propriété industrielle, est prénégocié. L'accord cadre laisse une très grande liberté quant aux modes de collaboration et apporte ainsi réactivité et souplesse dans la mise en œuvre de nouveaux projets, contribuant à faire de Servier un partenaire privilégié de la recherche biomédicale. Les modes de collaboration peuvent aller de la mise à disposition de personnel à la création d'unités mixtes de recherche ou de laboratoires communs, dans l'objectif de conduire des recherches d'intérêt commun pour les deux partenaires. Les collaborations entre la recherche publique et Servier portent essentiellement en amont, sur deux domaines au cœur de la découverte du médicament, la chimie et la biologie et, en aval, sur la recherche clinique. En amont, ces projets sont situés du stade de la recherche fondamentale jusqu'au passage en développement clinique du candidat médicament.

Ces partenariats peuvent conduire à la mise en réseaux d'équipes académiques et industrielles partageant divers objectifs: identification de nouvelles cibles biologiques (gènes, protéines-enzymes ou récepteurs) et validation de leur implication dans un processus pathologique; recherche de nouvelles molécules actives sur les cibles biologiques nouvellement identifiées, conduisant et bénéficiant de l'étude des bases moléculaires et structurales des fonctions du vivant (caractérisation physicochimique et structurale des objets moléculaires, analyse des interactions moléculaires, modélisation); caractérisation au niveau des cellules, tissus ou organes du carrefour des voies de signalisations et étude des effets induits sur ces voies par les candidats médicaments (pharmacologie, toxicologie...); collaboration à caractère plus technologique: mise au point de nouveaux procédés de synthèse, par exemple, ou automatisation de leur séquence, développement et validation de nouveaux systèmes modèles. Les partenariats de recherche peuvent revêtir différentes formes: programme de recherche ciblé pluriannuel, développement de modèles, mise à disposition d'une plate-forme technologique, transfert de technologie, conseil...

Avant tout, il s'agit de fédérer autour d'un projet de recherche à objectif thérapeutique initié en commun les expertises médicales, scientifiques et technologiques et la créativité des chercheurs cliniciens ou fondamentaux, académiques ou industriels. Servier met ainsi les compétences de ses pharmacologues, chimistes, biologistes moléculaires, pharmacocinéticiens ou encore cliniciens à la disposition du projet, auxquels s'associent des chercheurs du public, appartenant en général à des disciplines « très pointues », les mieux à même de s'intégrer à cette démarche dont le but ultime demeure la découverte de médicaments innovants. Servier finance également des étudiants en DEA, en thèse ou en post-doctorat, et contribue ainsi à la formation scientifique de jeunes chercheurs et à la pérennisation des compétences. Cette participation peut prendre la forme de bourses Cifre (Convention industrielle de formation pour la recherche) où l'étudiant est salarié par Servier, ou de bourses cofinancées par les deux partenaires. Outre la qualité du projet, la qualité des hommes ou des femmes acteurs du projet est un des vecteurs essentiels à la réussite du partenariat.

D'un point de vue logistique, Servier apporte son savoir-faire industriel et ses expertises multidisciplinaires de la découverte des médicaments, ainsi que ses infrastructures de recherche. La recherche publique, de son côté, met à disposition ses infrastructures, ses appareillages scientifiques de très haut niveau, ainsi que l'accès à ses équipements « lourds ». Dans l'idéal,

les chercheurs travaillent en réseau, chacun dans son propre laboratoire, mais relié en permanence aux autres intervenants et échangeant informations et résultats, aboutissant ainsi à la création d'une équipe projet public-privé. Bien que l'échange de collaborateurs ne soit pas toujours nécessaire, cette éventualité est prévue (accord-cadre, bourse Cifre, post-doc...).

D'un point de vue financier, les deux organismes partagent la propriété des brevets déposés et ont fixé ensemble le taux de redevance que l'industriel devra verser au partenaire académique sur les revenus de leurs recherches conjointes, c'est-à-dire quand le médicament sera mis sur le marché à disposition du corps médical.

Enfin, les candidats médicaments sont confiés pour être développés à des chercheurs qui, de la même manière, établissent avec des structures académiques ou hospitalières des réseaux d'investigateurs. Ceux-ci collaborent pendant des années (8 à 15) à la réalisation d'un plan de développement constitué des études nécessaires à la connaissance du médicament en termes d'intérêt thérapeutique (dose efficace/acceptabilité), d'amélioration du service médical rendu (comparaison avec les autres stratégies thérapeutiques), de pharmacocinétique et de métabolisme (et d'interférence avec d'autres médicaments, ou dans des conditions hépatiques ou rénales particulières), de qualité pharmaceutique et chimique...

Conclusions

Relever le défi du progrès thérapeutique nécessite l'engagement de l'ensemble du dispositif de recherche français, en l'intégrant d'emblée dans une dynamique européenne et internationale. Au moment où se trouve engagée une réflexion sur la réforme de la recherche en France, il est essentiel d'y impliquer l'ensemble des composantes de la recherche susceptibles de contribuer au progrès médical et thérapeutique. Il est impératif de soutenir toutes les initiatives visant à renforcer les interactions entre recherche publique et recherche industrielle et à structurer les activités de recherche autour de pôles d'excellences capables d'assurer le *continuum* entre recherche fondamentale, clinique et thérapeutique, et d'accorder un soutien sans faille aux industries du médicament qui innovent et participent à l'effort national de recherche. Enfin, outre l'excellence du projet et les moyens mobilisés, et quelle que soit la partie à l'origine d'une collaboration, celle-ci ne peut fonctionner que grâce à la confiance, au respect et à l'engagement mutuel. ♦

Scientific research and therapeutic innovation: an ambition-sharing

