

# DRUG DISCOVERY : UNE BULLE COLOSSALE VA EXPLOSER

Avec 90 % d'échecs et des payeurs en recul, le système de découverte de médicaments est en train de s'effondrer. C'est l'alerte que lance depuis quelques années Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems. Des publications mensongères au mauvais usage de la révolution numérique, nombreuses sont les failles du modèle actuel. BMSYSTEMS s'efforce de les contourner en proposant à ses partenaires une approche alternative qui va leur permettre d'éliminer les programmes voués à l'échec.

## BIOTECH FINANCES : Quel est votre constat quant au modèle actuel de découverte de médicaments ?

**Manuel Gea :** Le système actuel est extrêmement risqué. On cherche un nouveau médicament sur une nouvelle cible, parfois exploitable dans plusieurs indications, ce qui favorise les effets secondaires. Tant que les taux de succès des essais cliniques restaient corrects - on tournait pendant un temps autour des 20 % de succès - et que les financements suivaient, le système était soutenable. Aujourd'hui, le taux d'échec est de 90 % et les payeurs commencent à être plus exigeants ou ne veulent plus payer. Le modèle arrive donc aux limites de ses possibilités. Il n'est plus soutenable, même pour l'industrie pharmaceutique. Tous les résultats prouvent que nous allons droit dans le mur.

## BF : Quelles sont les principales raisons d'un tel taux d'échec ?

**M. G. :** Ce n'est pas la partie développement qui pose problème ; la majorité des programmes échouent car les concepts sur lesquels ils sont construits sont faux. Ils se basent sur les affirmations de leaders d'opinion, qui passent leur temps à prouver qu'ils ont raison. Cela fait ainsi une dizaine d'années que prévaut le concept A beta et Tau comme causes de la maladie d'Alzheimer, alors qu'il s'agit de conséquences non spécifiques. Cette hypothèse générant 99 % d'échecs, il est peut-être temps de la revoir. De plus, la recherche est davantage structurée par l'aspect réglementaire que par l'aspect maladie. Troisièmement, la recherche scientifique publiée, matière sur laquelle se construit le développement de médicaments, est de mauvaise qualité. D'abord, parce que les chercheurs sont poussés à publier le plus possible. Ils vont donc être tentés de saucissonner des recherches ou d'inventer des résultats pour pouvoir publier. Selon l'université de Stanford, 85 % des efforts de recherche sont gaspillés car basés sur des découvertes exagérées ou frauduleuses. Certaines études cliniques ne servent à rien, car soit elles ont été biaisées pour obtenir l'AMM et ne représentent pas la réalité, soit les *end points* sont tellement tarabiscotés qu'elles n'ont pas de sens. C'est pour lutter contre cela que Stanford a créé MÉTRICS (Meta-research innovation center at Stanford). De plus, les travaux scientifiques publiés ne sont en grande majorité pas reproductibles<sup>(1)</sup>. Amgen et Bayer ont tenté de reproduire des expérimentations publiées sur le cancer. Amgen n'est pas parvenue à reproduire 90 % d'un total de 53 études. Chez



Manuel Gea

« La majorité des programmes échouent car les concepts sur lesquels ils sont construits sont faux. »

Bayer, sur 67 projets, le taux de non reproductibilité était de 79 %. Autre problème, les recherches publiées ne représentent pas pour autant l'état de la connaissance. En 2008, une publication du *Journal of Medicine* s'intéressait à 74 études cliniques pour l'obtention d'AMM

de psychotropes, 38 positives et 36 négatives. Sur les 38 positives, 37 ont été publiées. Sur les 36 négatives, seules trois ont été publiées. On ne publie que ce qui est positif, parce qu'on ne souhaite pas que la concurrence sache que telle voie est mauvaise et parce que les revues n'aiment pas publier ce qui est négatif. Cela donne une vision biaisée de la réalité : ce qui aurait pu empêcher des chercheurs de se lancer sur un programme n'a pas été publié.

## BF : Vous mettez également en cause un tournant dans la façon d'appréhender la recherche...

**M. G. :** Avant, le lead était aux mains de médecins, physiologistes, biologistes, qui avaient une idée holistique du patient. Ils cherchaient des solutions dans la nature et les adaptaient ensuite. Dans les années 70, l'arrivée de la biologie moléculaire a créé un réel *shift* : les scientifiques ont décidé que la biologie était donc de la chimie et, par conséquent, une science cartésienne où tout est décomposé et aux mains de scientifiques hyperspécialisés. Cette conception ne mène nulle part, car la vie est un mécanisme « complexe » qui, contrairement à un système « compliqué », ne peut être décrit par l'ensemble de ses composants. La chute des taux de succès a débuté à ce moment-là. On a commencé à produire des données et construire à partir de là des modèles mathématiques qui expliquent la vie. Et tout ce qu'on ne comprend pas ne sert à rien, donc n'a pas d'intérêt. Ce rejet empêche l'accumulation de connaissances. Les gènes qui ne codaient pas, par exemple, ont été appelés les gènes poubelles alors qu'ils ont une fonction importante dans la conformation et l'expression du génome.

## BF : Dans ce contexte, quel est l'apport de la révolution numérique ?

**M. G. :** Le fondement des algorithmes dans l'univers du web est caractéristique d'un monde de bisounours. Les producteurs de données sont honnêtes : si je cherche un article sur Amazon ou que j'entre un mot-clé sur Google, c'est qu'a priori ça m'intéresse. Les algorithmes qui analysent mes comportements sur la toile peuvent se servir de ces données pour générer des corrélations et proposer de la publicité. S'il y a erreur, la publicité est mal ciblée mais il n'y a pas mort d'homme. Si l'on se place dans l'univers des sciences de la vie, la donne change complètement. Premièrement, on parle d'un système complexe. Deuxièmement, les scientifiques mentent, contrairement au consommateur d'in-

ternet. Les algorithmes qui en découlent sont donc complètement faussés. Troisièmement, en médecine, les corrélations ne sont d'aucun intérêt, on a besoin de relations de cause à effet. Enfin, dans le monde d'Internet, il existe des hommes et des femmes de métier, qui s'occupent de l'expérience client. Ils reçoivent les résultats, y portent un regard critique et sont capables de les challenger. Dans le monde de la santé, il n'y a pas de biologistes capables de maîtriser ces algorithmes, qui restent d'ailleurs aux mains des scientifiques. De façon générale, ces *data scientists* ou bio-informaticiens, qui n'ont pas été formés à la physiologie et à la biologie, sont convaincus que les modèles qu'ils développent sont la réalité et non sa représentation. Certains vont prétendre expliquer le cerveau humain en modélisant les neurones de façon électronique. Or, un cerveau ne se compose pas que de neurones, c'est comme ça que nous avons compris la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Aujourd'hui, nous sommes donc dans une situation ubuesque où des fortunes sont dépensées pour faire soi-disant de grandes découvertes sur base de modèles qui ne représentent absolument pas la réalité.

**BF : Vous préconisez donc un changement de paradigme dans la découverte de médicaments, quel est-il ?**

**M. G. :** La recherche de médicaments est comme une enquête de police comprenant plusieurs affaires entremêlées, des pièces à conviction éliminées, des témoins qui mentent, etc. Pour résoudre cette enquête, il faut générer des hypothèses pour les démonter, selon une pratique heuristique. Pour cela, il faut accepter que les systèmes complexes ne puissent être appréhendés de façon cartésienne. Tout ce qui concerne le traitement des données est très bien géré par les ordinateurs, mais il faut des médecins, biologistes ou physiologistes intégrateurs aux compétences très larges, qui soient capables de challenger et maîtriser ces données. On s'est focalisé sur les *data scientist* hyperspécialisés et on a oublié qu'il fallait des généralistes capables d'appréhender des systèmes complexes et de comprendre l'individu dans son ensemble. Malheureusement, il est plus sexy d'expliquer à un dirigeant que le big data va soigner tout le monde, plutôt que de pointer la nécessité de former des généralistes pour le maîtriser.

**BF : En quoi BMSystems s'inscrit-elle dans ce nouveau paradigme ?**

**M. G. :** Nous avons anticipé les choses en 2002 et conçu la plateforme de modélisation CADI (Computer assisted deductive integration), pour une approche heuristique et holistique. Nous avons engagé des biologistes intégrateurs aux connaissances très larges et, avec des informaticiens, nous avons développé des outils pour les aider à travailler. Nous partons du principe qu'on peut prouver que quelque chose est faux, mais qu'on ne peut prouver que quelque chose est vrai. Nos biologistes génèrent donc des hypothèses et les démolissent, pour éliminer tout ce qui est impossible et n'avoir à la fin plus que le domaine du possible. Quand nous ne pouvons plus restreindre le choix, nous lançons une expérimentation. Nous ne cherchons pas la solution ultime mais une solution acceptable, qui va permettre de prendre

la décision de lancer le programme le moins risqué possible. Nous avons donc la capacité d'éliminer les projets qui n'aboutiront pas, faisant économiser à nos clients des fortunes. En 2002, nous sommes passés pour des extraterrestres. Nous avons néanmoins fondé la société en 2004 et signé un premier contrat avec un industriel pharma, et lancé une collaboration scientifique exceptionnelle avec le CEA, qui a investi énormément d'argent pour procéder aux validations expérimentales *in vivo* du programme Creutzfeldt-Jakob développé avec notre plateforme. Nous sommes profitables depuis 2006. Nous avons prouvé qu'un changement de paradigme était

possible, mais le vrai problème aujourd'hui est que la majorité des gens préfèrent se planter avec tout le monde et ne prennent pas la chance de réussir. Certains pensent que cette façon de fonctionner peut perdurer. C'est pour cette raison que nous avons lancé des conférences avec Centrale Santé et ESSEC Santé. Notre message est que le numérique sera un accélérateur si des gens sont capables de le maîtriser et le développer. Pour les systèmes complexes, le numérique n'est pas un fin en soi mais un outil, au même titre que l'électricité au siècle dernier. Ceux qui ont fait fortune dans l'Internet croient que ce qu'ils ont développé peut s'appliquer dans les sciences de la vie et qu'on peut compenser l'intelligence par de l'informatique. Parler d'androïdes qui vont remplacer l'homme relève de fantasmes délirants. On est dans une bulle colossale, qui est en train d'exploser. Le scandale Theranos en est un exemple : une valorisation de 8,5 Md€ (9 Md\$) sur une goutte de sang omnipotente était une escroquerie. Même Google redescend un peu sur terre. On est dans une industrie qui fait rêver et les gens n'ont pas de mémoire. La thérapie ciblée dans le cancer ne fonctionne pas sur la durée, la tumeur baisse effectivement mais elle repart ensuite. Il n'y a quasiment pas de gain de vie. Quand une seule population est ciblée, les autres reprennent la place. On dit beaucoup que l'immunothérapie va soigner tout le monde, mais elle ne fonctionne que dans 20-25 % des cas et génère des effets secondaires. Mais comme ce n'est pas positif, ce n'est pas la pensée dominante.

**BF : Pouvez-vous donner l'exemple concret d'acteurs qui ont cru en votre vision ?**

**M. G. :** Dans nos travaux de recherche, nous avons notamment collaboré avec l'Institut Max Planck. Lors d'un *talk* donné par mon associé François Iris en 2008 à San Francisco, Christoph Wilhelm Turck, chef de l'unité de protéomique, a été interpellé par notre démarche. Notre collaboration nous a permis de progresser énormément sur les mécanismes d'anxiété chronique. Nous avons exploré les

causes des maladies psychiatriques, et non pas leurs symptômes, et nous avons découvert une sorte de continuum entre l'anxiété chronique, la bipolarité et la schizophrénie. Ensuite, via

notre partenariat avec le CEA, nous avons bousculé l'approche traditionnelle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui s'intéressait uniquement à l'action du prion sur les neurones et qui ne parvenait pas à expliquer pourquoi des neurones sains mourraient. Pourtant, les neurones ne représentent que 50 % du volume du cerveau, qui se compose également d'astrocytes et de cellules microgliales. En analysant le système dans son ensemble, nous avons découvert

que ce sont les astrocytes qui tuent massivement les neurones. Une fois trouvé le mécanisme de régulation des astrocytes, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas applicable dans les maladies psychiatriques. Avec le CEA, nous avons ainsi mis au point le premier traitement au monde qui a une action sur les astrocytes pour baisser les doses de psychotropes de 5 à 20 fois pour le même résultat. Theranexus, spin-off du CEA, est née de cette découverte et est entrée en phase II. Un autre programme de recherche a conduit à la création de Pherecydes Pharma en 2006, également en phase II. Cette spin-off de BMSystems est spécialisée en phagothérapie utilisant les bactériophages contre les infections. Dans notre façon de travailler, nous revoyons complètement le mécanisme de *drug discovery*. Nous adoptons une approche de *mecanism-based medicine*, qui s'intéresse aux causes de la maladie pour comprendre ses mécanismes, au contraire de l'*evidence-based medicine*. Nous voulons trouver des combinaisons qui agissent sur des cibles les plus proches possibles de l'effet physiologique pour baisser les risques d'effets secondaires.

**BF : Êtes-vous optimiste quant à l'évolution des mentalités ?**

**M. G. :** Pendant très longtemps, le modèle actuel était considéré comme tout à fait normal ; c'est déjà une grande révolution que certains le considèrent inacceptable. Il faut réinventer la façon de financer les programmes. Il est possible d'apporter des solutions thérapeutiques efficaces à des coûts raisonnables. Nous ne sommes pas les seuls à penser autrement, nous sommes la pensée minoritaire en explosion, qui se bat contre les leaders d'opinion et la pensée dominante. Étant donnés les 90 % d'échecs qu'elle génère, nous avons de quoi être optimistes. ●

*Propos recueillis par Viviane de Laveleye*

(1) - lire *Non reproductibilité des résultats précliniques : faire face et trouver les solutions* dans *Biotech Finances* n° 744 et 745 en pages 6 et 7. Pour en savoir plus : [www.bmsystems.net](http://www.bmsystems.net)