



SUCCÈS DANS LA RECHERCHE

La recherche n'est pas une ligne droite

La société pharmaceutique suisse Santhera est l'une des rares entreprises à développer des médicaments exclusivement destinés aux maladies orphelines. Tout a commencé au Biozentrum de Bâle, où le jeune chercheur Thomas Meier travaillait depuis des années sur les maladies neuromusculaires. En 2001, il a fondé sa propre entreprise, qui est devenue Santhera. La FSRMM a versé une somme importante pour que Meier développe une substance active appelée idebenone contre l'ataxie de Friedreich, une maladie où le transfert d'énergie intracellulaire est perturbé dans les mitochondries. L'équipe de Meier a réussi à mettre le médicament à la disposition des patients de Friedreich au Canada. Une étude clinique supplémentaire démontrant l'efficacité de la substance fut requise pour l'homologation du marché aux États-Unis et en Europe.

Le programme a dû être interrompu, mais les recherches de Santhera ont permis d'acquérir de nouvelles connaissances scientifiques sur l'ataxie de Friedreich et furent utiles pour d'autres projets de recherche. « La recherche ne se déroule jamais en ligne droite. On part d'une hypothèse et on essaie de la confirmer. Dans le cas des maladies rares, les corrélations ne sont généralement pas connues, parce que pratiquement personne ne s'y est intéressé auparavant », explique Meier. La recherche dans ce domaine a fait d'énormes progrès ces dernières années. Grâce au décodage des gènes individuels et plus encore depuis le séquençage du génome humain, les origines, voir les causes des maladies rares sont de mieux en mieux comprises. L'approche scientifique elle-même a peu changé. Au début, on part toujours d'une hypothèse et donc une incertitude demeure quant au résultat de la recherche.

La recherche ne se déroule jamais en ligne droite. On part d'une hypothèse et on essaie de la confirmer en laboratoire ou en clinique.

THOMAS MEIER

Même l'échec est précieux car il oriente les recherches ultérieures (donc aussi le financement) dans une autre direction. C'était le cas pour Santhera : en comprenant le mode d'action de l'idebenone il fut possible de transposer les résultats pour la neuropathie optique héréditaire de Leber, une autre maladie mitochondriale. Avec succès : le médicament est approuvé depuis 2019. Les personnes atteintes de cette forme rare de cécité héréditaire bénéficient du fait que l'idebenone arrête la perte de vision et, dans certains cas, l'inverse. Santhera s'est forgé une réputation de spécialiste des maladies rares. Il n'est pas étonnant que l'entreprise soit intéressante pour de grandes sociétés pharmaceutiques telles que Novartis et Idorsia. Ces entreprises étaient à la recherche de ces compétences pour développer leurs propres substances actives. Entretemps, Santhera, grâce à des études sur des patients atteints de la maladie de Duchenne, a acquis beaucoup d'expérience sur certaines fonctions pulmonaires d'importance clinique. Ces connaissances prédestinent la société à être un partenaire pour le développement d'un médicament contre la mucoviscidose.

« La science est tributaire de la recherche qui crée toujours de nouvelles connaissances scientifiques. C'est ainsi que se développe notre compréhension des maladies, des substances actives et de leurs mécanismes », explique Meier. « Le cheminement d'un investissement dans la recherche ne peut jamais être suivi de manière continue jusqu'au médicament. Cependant, l'argent n'est jamais perdu car il élargit toujours nos horizons et profite ainsi, directement ou indirectement, aux personnes concernées. »

La science est tributaire de la recherche qui crée toujours de nouvelles connaissances scientifiques.



La recherche progresse pas à pas

Le tamoxifène est une substance médicamenteuse avec une évolution étonnante. Autorisé dans les années 1970 pour le traitement du cancer du sein, ce médicament est devenu porteur d'espoir pour les personnes souffrant de myopathie. Le hasard a également joué un rôle dans cette nouvelle indication. La connaissance des mécanismes d'action du tamoxifène, a permis au Dr Olivier Dorchies d'envisager un impact de cette substance dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Membre de la section des Sciences pharmaceutiques de l'Université de Genève, le Dr Dorchies étudie depuis 2008 des modèles animaux où des séquences de gènes impliqués dans la maladie ont été insérées ou adaptées de manière ciblée. Selon son hypothèse, le tamoxifène permettrait d'activer des gènes responsables de la construction du muscle et d'ainsi sa fonction. Soutenu financièrement par la FSRMM en 2013 et 2015, le Dr Dorchies a pu montrer que les muscles des souris Duchenne traitées par le tamoxifène avaient une endurance significativement plus élevée que les mêmes souris ayant reçu un placebo. Il a donc apporté la preuve préclinique que ce médicament pouvait influencer l'évolution de la maladie de Duchenne.

Avec ses résultats, le Dr Dorchies a suscité une grande attention au niveau international. Ses publications scientifiques ont attiré l'attention du professeur Dirk Fischer, médecin bâlois impliqué depuis des années dans la recherche clinique sur les maladies neuromusculaires à l'hôpital pédiatrique universitaire des deux Bâle (UKBB). Encouragé par les rapports sur le tamoxifène, le Dr Fischer a initié en 2018, en tant qu'investigateur principal, une étude clinique de phase 3 appelée TAM-DMD dans onze hôpitaux universitaires de sept pays européens. L'étude a été financée par le réseau européen de recherche sur les maladies rares E-RARE et des organisations de patients du Royaume-Uni, des Pays-Bas, de Monaco et de la FSRMM. Cette dernière a assuré en 2019 le financement pour l'inclusion de 15 garçons Duchenne de Suisse.

La particularité de la FRSMM est qu'elle soutient la recherche fondamentale ainsi que les applications cliniques translationnelles.

DR DIRK FISCHER

« La particularité de la FRSMM est qu'elle soutient la recherche fondamentale ainsi que les applications cliniques translationnelles », affirme le Dr Fischer. La fondation peut ainsi soutenir des projets prometteurs sur plusieurs années. Le registre des patients, également co-initié et co-financé par la FSRMM, s'est avéré d'une importance centrale pour un recrutement rapide et efficace. « Toute recherche s'appuie sur les conclusions de travaux antérieurs », explique le Dr Fischer. La particularité des projets académiques est que les chercheurs ayant été précédemment impliqués contribuent aussi souvent aux étapes suivantes. C'est aussi le cas dans l'étude du Dr Fischer, où le Dr Dorchies a effectué l'analyse des concentrations plasmatiques du tamoxifène et des biomarqueurs et a participé aux discussions avec des législateurs et sponsors d'études. « Le grand avantage du tamoxifène est qu'il n'y avait plus de protection de brevet », explique le Dr Fischer. Ces études ne sont pas motivées par des intérêts commerciaux. « Dans notre étude, les patients sous tamoxifène ont montré une évolution meilleure que le groupe de contrôle », explique le Dr Fischer.

Les données sont encore analysées plus en détail et pourraient peut-être être suffisamment bonnes pour permettre une intégration ultérieure dans les Standards of Care. En Suisse, cela permettrait un remboursement par l'assurance-invalidité, ce qui serait un grand progrès pour les patients atteints de la maladie de Duchenne.

Toute recherche s'appuie sur les conclusions de travaux antérieurs.



La recherche fondamentale est axée sur le long terme

Les myopathies congénitales sont des maladies musculaires très rares. Les nouveau-nés naissent déjà avec un tonus musculaire flasque. Une mutation récessive dans le gène RYR1 empêche la fonction musculaire normale. Les enfants concernés subissent donc un retard considérable dans leur développement physique. Jusqu'à présent, il n'y avait aucune chance de guérison. Début 2022, la Dr Susan Treves et son mari, le Dr Francesco Zorzato, tous deux professeurs à l'Université de Bâle et à l'Hôpital universitaire de Bâle, ont présenté pour la première fois une approche thérapeutique.

Ce succès repose sur des années de recherche fondamentale. Elle sert de base nécessaire à l'identification de cibles potentielles pour les substances actives. Le professeur Zorzato compare la recherche à une feuille de papier avec une partie blanche représentant le savoir et une partie noire, représentant le sombre l'inconnu. « La recherche fondamentale se tient sur la frontière et essaie de déplacer cette ligne en faveur de la partie blanche ». Il s'agit très souvent de petits progrès.

C'est précisément ce que Treves et Zorzato ont réussi à faire. Les deux chercheurs se complètent idéalement dans leur approche de la recherche: la professeur Treves travaille en étroite collaboration avec des médecins et focalise ses recherches sur les modifications biochimiques dans les biopsies musculaires des patients, tandis que le professeur Zorzato se concentre sur les bases moléculaires des maladies. En 1990, il a participé à l'identification de la mutation de ce gène RYR1. Les travaux de recherche des professeurs Treves et Zorzato ont été soutenus financièrement par la FSRMM depuis des années.

Grâce à leurs recherches au cours des dix dernières années, l'équipe Treves et Zorzato a pu démontrer que les mutations génétiques récessives s'accompagnent d'une surproduction de certaines enzymes qui contrôlent la structure de la chromatine, notamment les histones déacétylases (HDAC) et les méthyltransférases de l'ADN (DNMTs). A des concentrations anormales, celles-ci empêchent la formation d'une protéine essentielle pour la fonction musculaire.

La recherche
fondamentale
se tient sur la
frontière et
essaie de dé-
placer cette
ligne en faveur
de la partie
blanche.

PROFS TREVES / ZORZATO

Sur la base de ces connaissances, les professeurs Treves et Zorzato ont cherché à savoir si les inhibiteurs de HDAC et de DNMT pouvaient améliorer la fonction musculaire des souris porteuses de la mutation RYR1. Les derniers résultats montrent que la capacité de mouvement de ces souris s'est améliorée grâce à ce traitement, même si elles sont restées plus petites que les animaux sains de la même portée. « Nous sommes ainsi passés de l'isolation du gène concerné à une approche thérapeutique potentielle », explique la professeur Treves. Les résultats sont très encourageants, mais cette approche requiert encore des années d'études pour disposer d'une thérapie cliniquement applicable. Au cours des deux prochaines années, le traitement des souris malades sera encore optimisé et affiné, notamment avec de nouveaux inhibiteurs encore plus efficaces. Il faudra également déterminer comment les résultats obtenus sur les souris peuvent être appliqués aux enfants en bas âge, et notamment quel est le bon moment pour commencer le traitement.

Il est évident que cela doit se faire le plus tôt possible et le plus tard justifiable. De nombreuses questions restent donc en suspens. Le professeur Zorzato : « Nous ne sommes ni l'un ni l'autre assez jeunes pour que nos efforts conduisent à un traitement autorisé. Ce sera la tâche de la prochaine génération de chercheurs ». La feuille de papier sera alors nettement plus blanche.

IMPRESSUM:

Fondation suisse de recherche sur les maladies musculaires

Chemin des Saules 4B . CH-2013 Colombier . info@fsrmm.ch . www.fsrmm.ch

