

## Chroniques bioéthiques (10)

## Développer des traitements pour les maladies rares

### ERDITI, un partenariat public-privé pour la recherche thérapeutique

Simone Gilgenkrantz, Pascale Borensztein

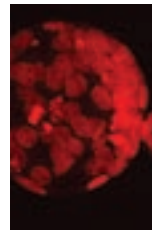
#### Médicaments orphelins, conséquence de la rareté de certaines maladies

Il existe un très grand nombre de maladies rares. On en compte environ 5 000, la plupart étant d'origine génétique. Elles ne touchent qu'un nombre restreint de personnes en regard de la population générale : 1/2 000 selon le seuil admis en Europe, soit pour la France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée, et moins de 200 000 personnes aux États-Unis selon la définition de ce pays [1].

Il s'agit souvent de maladies graves, chroniques, évolutives et le pronostic vital est parfois en jeu. Elles peuvent être visibles dès la naissance ou l'enfance (par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile, la neurofibromatose, l'ostéogénèse imparfaite, les chondrodysplasies ou le syndrome de Rett). D'autres apparaissent à l'âge adulte (les maladies de Huntington, de Crohn, de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique, le sarcome de Kaposi ou le cancer de la thyroïde, entre autres).

Les connaissances sur l'histoire naturelle de ces maladies ont progressé avec la création de registres et/ou d'observatoires. Cependant, la plupart des maladies rares partagent les mêmes caractéristiques : absence de connaissances médicales et scientifiques, de moyens diagnostiques et, bien évidemment, de traitement approprié.

Pour la majorité des maladies rares, il n'existe pas de traitement spécifique, même si des soins adaptés peuvent améliorer la qualité de vie et prolonger sa durée. Cela est dû probablement à deux facteurs : (1) le manque de connaissance sur la physiopathologie de ces maladies ; (2) le relatif manque d'investissement du secteur privé pour des thérapeutiques n'intéressant par définition que peu de malades et ne permettant pas un retour sur investissement suffisant.



S. Gilgenkrantz : 9, rue Basse,  
54330 Clérey-sur-Brénon, France.  
[simone.gilgenkrantz@club-internet.fr](mailto:simone.gilgenkrantz@club-internet.fr)  
P. Borensztein :  
GIS-Institut des maladies rares,  
102, rue Didot, 75014 Paris, France.  
[pborensz@infobiogen.fr](mailto:pborensz@infobiogen.fr)

De nouveaux espoirs sont nés avec les législations sur les médicaments orphelins, d'abord aux États-Unis puis au Japon, en Australie et plus récemment en Europe (→).

En cinq années de législation européenne, le bilan se révèle assez positif (→) **m/s 2006, n° 1, p. 71** puisque les médicaments orphelins représentent désormais une proportion notable des autorisations de mise sur le marché (AMM). En 2004, ils représentaient 34 % des produits autorisés (6/34) (voir [2] pour une revue générale sur le sujet).

Toutefois, cette impulsion donnée par la législation doit s'accompagner de mesures spécifiques de soutien à la recherche sur les maladies rares, y compris la recherche thérapeutique. C'est notamment dans ce but que vient d'être créé ERDITI (*European Rare Diseases Therapeutic Initiative*), une initiative européenne dont les objectifs et la structure ont été rapportés dans la rubrique « Health in Action » du journal *PloS Medicine* [3].

#### À la recherche de médicaments orphelins

Malgré ce bilan positif, la mise à disposition de traitements pour les maladies rares se heurte à de nombreuses difficultés, dont la principale est l'ignorance de



leur physiopathologie. Il est donc essentiel d'intensifier l'effort de recherche publique sur les maladies rares, aussi bien au niveau épidémiologique que clinique, génétique et physiopathologique, pour en élucider les mécanismes [1]. Les puissants outils offerts désormais, à l'ère de la génomique et de la post-génomique,

devraient permettre de mettre à jour les mécanismes pathogéniques des nombreuses maladies rares d'origine génétique. Pour ces maladies, il sera important de promouvoir la recherche thérapeutique, qu'elle dérive d'innovations technologiques (anticorps monoclonaux, thérapie génique et cellulaire, thérapie enzymatique de substitution) ou repose sur les bases plus classiques de découverte de composés chimiques actifs. Ce second aspect, la chasse aux composés actifs, agissant sur des cibles biologiques identifiées, est une démarche importante pour laquelle l'implication des équipes de recherche publiques est essentielle.

L'identification de composés chimiques actifs peut se faire à travers deux types de stratégies.

- La première - déjà largement exploitée dans le secteur privé - consiste à passer au crible des milliers de composés sur des cibles biologiques. Ce criblage robotisé nécessite d'avoir accès à des molécules ayant un fort potentiel d'activité biologique et thérapeutique, et de disposer d'un essai biologique réalisable en microplaques et d'une chaîne robotique qui permettent d'automatiser le criblage. Cette approche se développe actuellement dans le secteur académique grâce à l'accessibilité de banques de molécules et à la mise en place de plates-formes robotisées de criblage facilitant l'accès des équipes à ces techniques.

- La seconde stratégie - une approche plus ciblée - repose sur les connaissances physiopathologiques des maladies, aboutissant à l'identification de cibles thérapeutiques. Le profil spécifique de nouveaux produits s'avère une entreprise longue et coûteuse. Une alternative est donc d'avoir recours à des produits dont l'activité biologique a déjà été étudiée.

Les milliers de composés qui ont été développés par les industries pharmaceutiques pour les maladies communes et fréquentes et qui ont été abandonnés pour des raisons diverses (stratégiques, insuffisance d'efficacité, toxicité...) représentent un fond précieux qui mérite d'être exploité. Ces produits sont déjà disponibles et, s'ils s'avéraient efficaces pour une maladie rare, cette stratégie court-circuiterait en partie la recherche traditionnelle longue et onéreuse de développement d'un nouveau composé.

## Vers un partenariat public-privé

Pour réaliser cet objectif, il convenait d'établir une interface entre les compagnies pharmaceutiques et les organismes du secteur public et d'établir des collaborations pour l'évaluation de médicaments candidats dans le domaine des maladies rares. C'est dans ce but qu'a été créé ERDITI (*European Rare Diseases Therapeutic Initiative*) <http://www.erditi.org> [3]. Cette initiative a trois objectifs :

- faciliter l'accès, pour les équipes de recherche, à des composés déjà développés par l'industrie pharmaceutique ;
- établir un processus de collaboration entre les partenaires publics-privés ;
- garantir une continuité tout le long du chemin allant de la recherche préclinique au développement et à la commercialisation du produit.

ERDITI est parrainée par la Fondation Européenne pour la Science (ESF) et est coordonnée par le GIS-Institut des maladies rares<sup>1</sup>. À ce jour, quatre grands groupes pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, Roche et Servier) sont partenaires. Le fonctionnement d'ERDITI repose sur une approche flexible de coordination et de

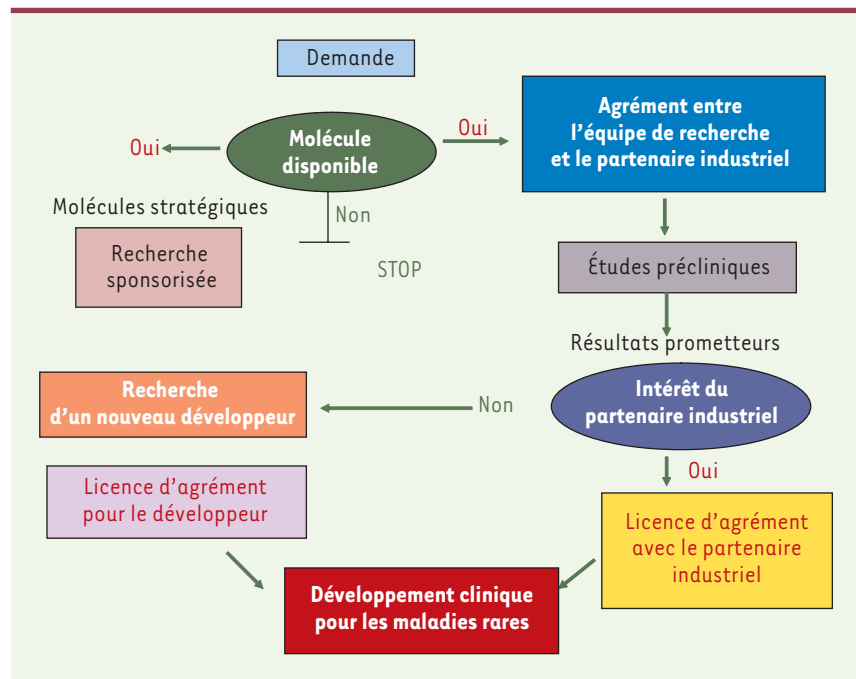


Figure 1. Les différentes étapes de la procédure garantissant le suivi depuis la recherche jusqu'au développement du médicament (d'après [4]).

<sup>1</sup>Le GIS-Institut des maladies rares est un consortium associant les ministères en charge de la Recherche, de la Santé et de l'Industrie, l'Inserm et le CNRS, la CNAMTS, l'AFM et l'Alliance Maladies Rares (<http://www.institutmaladiesrares.net/>).

gestion (Figure 1). Tout chercheur conduisant un projet sur une maladie rare ou un groupe de maladies rares et désireux d'évaluer l'effet thérapeutique potentiel de certains composés sur une cible définie peut faire une demande. Celle-ci doit être fondée sur une hypothèse physiopathologique et non pas sur un criblage au hasard de divers produits. Une évaluation de la requête est faite par un conseil scientifique composé d'experts européens des secteurs public et privé. Après approbation, il est demandé aux compagnies pharmaceutiques partenaires si des molécules appartenant à la catégorie pharmaceutique d'intérêt sont disponibles, auquel cas un accord est signé entre les partenaires académique et industriel. Ce dernier fournit alors des quantités suffisantes de ces molécules ainsi que les informations à sa disposition sur celles-ci. Il va sans dire que chaque accord est traité séparément et de façon confidentielle.

La charte de collaboration qui a été établie comprend un accord définissant les objectifs de la recherche, les conditions du transfert ainsi que les droits et les obligations des parties contractantes (protection de l'information, propriété intellectuelle et industrielle). Un des aspects essentiels de cette charte est l'obligation qu'a le partenaire industriel, en cas de résultats prometteurs, soit de développer lui-même le produit dans son indication orpheline, soit de permettre ce développement par une tierce partie.

### Quelles perspectives pour les médicaments orphelins ?

Quel peut être l'intérêt des chercheurs académiques et des industriels dans un tel partenariat ? La mise à disposition de molécules ayant déjà été en partie développées, et dont les caractéristiques (solubilité, biodisponibilité, toxicité...) sont connues, représente un apport certain pour le secteur académique, lui permettant de tester des candidats médicaments. Côté industriel, l'intérêt de s'impliquer dans ERDITI est probablement multiple. Premièrement, le partenariat permet de donner une image de marque et de comportement éthique. Deuxième-

ment, certains médicaments orphelins ont déjà fait la preuve de leur « profitabilité ». C'est le cas notamment de l'imatinib (Glivec®) ou des enzymothérapies substitutives (agasilase  $\beta$  dans la maladie de Fabry) [4]. Enfin, ERDITI offre également la possibilité de trouver pour le produit des indications élargies dans des maladies apparentées mais plus fréquentes, ou de trouver de nouvelles indications à des molécules abandonnées.

L'avenir montrera dans quelle mesure les partenaires industriels s'investiront dans le projet, mais, d'ores et déjà, la participation de quatre grands groupes laisse bien augurer du futur.

Même s'il n'en est qu'à ses débuts, un partenariat comme ERDITI, permet de tisser les liens indispensables entre recherche académique et développement industriel, un pas de plus dans la lutte contre les maladies rares ! ♦

### ERDITI, The European Rare Diseases Therapeutic Initiative : A public-private partnership is promoting research on new treatments for rare diseases

#### RÉFÉRENCES

1. Van Weely S, Leufkens HGM. Orphan diseases. In : Kaplan W, Laing R, eds. *Priority medicines for Europe and the world : a public health approach to innovation*. Geneva (Switzerland) : World Health Organization, 2004 : 95-100.
2. Héron E. Les médicaments orphelins en Europe. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 66-8.
3. Fischer A, Borensztein P, Roussel C. The European Rare Diseases Therapeutic Initiative. A public-private partnership is promoting research on new treatments for rare diseases. *PLoS Medicine* 2005 ; 2 : e243.
4. Premières rencontres multidisciplinaires sur la maladie de Fabry (24-25 juin 2005, Paris, France). *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 1-84.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

Sites utiles pour en savoir plus sur les maladies rares et les médicaments orphelins

ERDITI : <http://www.erditi.org>

European Medicine Agency (EMA) : <http://www.emea.eu.int/>


US Office of Orphan Products Development : <http://www.fda.gov/orphan>

Orphanet : <http://www.orpha.net/>

GIS-Institut des maladies rares : <http://www.institutmaladiesrares.net/>

#### TIRÉS À PART

S. Gilgenkrantz



Tarifs d'abonnement M/S - 2006

**Abonnez-vous**

**à Médecine/Sciences**

> 1985-2005, depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

---

**Bulletin d'abonnement**

**page 80 dans ce numéro de m/s**

