

# **BILAN DU 11.05.2011 – 24.05.2011**

**Cette Health Valley qui figole les iPhone et les App Store de la médecine génomique**

**En Suisse romande, les biomarqueurs de maladies et les nouvelles techniques de diagnostic concourent à faire de la médecine personnalisée, prédictive et préventive le plus important changement de paradigme en matière de santé depuis des décennies.**

Par Fabrice Delaye, le 11 mai 2011

Questionnés sur le potentiel de la médecine personnalisée, chercheurs, entrepreneurs et dirigeants de sociétés biotech et pharma actives en Suisse romande, dans l'arc qui constitue la Health Valley, peinent à cacher leur émotion. Prenez Jonathan Knowles: responsable de la recherche de 1997 à 2007 chez Roche, le géant de la pharma, il aurait pu prendre sa retraite pour faire de la voile sur le Léman. Il a préféré accepter une chaire d'enseignement de médecine translationnelle à l'EPFL. Et, depuis mai 2010, il est Chief Scientific Officer chez Caris Life Sciences, une société américaine qui a des laboratoires de recherche à Lausanne, «car la révolution à laquelle nous avons travaillé depuis vingt ans a commencé pour les cancers et qu'elle est sur le point de commencer pour d'autres maladies».

Son enthousiasme est largement partagé dans cette Health Valley. Au parc technologique Néode, à Neuchâtel, Didier Mauroy s'écrie: «L'avenir de la médecine est prédictible.» Il vient de fonder Biofield, qui développe des diagnostics moléculaires bon marché capables de prévoir des risques de maladies cardiovasculaires. Au parc scientifique de l'EPFL, Rudi Pauwels, serial entrepreneur en biotech, ajoute: «Personnalisée, prédictive et préventive: ce sont les trois piliers de la révolution à venir dans la médecine personnalisée.»

## **Des technologies à imaginer**

«Vous trouvez ici toute la connaissance et tout le savoir-faire nécessaires à la médecine personnalisée, assure Stavros Therianos, fondateur de Diagnoplex, une entreprise qui développe des «companion diagnostics» de cancers. Les contenus scientifiques et les nouvelles technologies de diagnostic s'unissent pour que la médecine personnalisée se concrétise.» Ces conditions se réalisent dans ce qui est le cœur de la médecine personnalisée: les diagnostics moléculaires.

Après le décodage du génome humain en 2000, les chercheurs n'ont pas découvert que des milliers de gènes mais aussi des protéines et d'autres variations moléculaires trahissant des caractéristiques métaboliques spécifiques chez des individus ou groupes d'individus. Ces variations peuvent être associées à des

maladies pour constituer des biomarqueurs. Ces derniers sont détectés pour un diagnostic précoce de maladie ou pour traiter un patient de façon plus spécifique, ou plus personnalisée. D'où la nécessité de trouver et de caractériser ces biomarqueurs, afin de créer une base de contenu informatif entièrement nouvelle pour les diagnostics; et, par conséquent, la nécessité d'imaginer des technologies qui fassent du diagnostic moléculaire un diagnostic de routine. Nul ne connaît le problème mieux que Jonathan Knowles, qui a supervisé chez Roche le lancement de l'Herceptin. Ce traitement anticancer reste le meilleur exemple du potentiel de la médecine personnalisée. L'Herceptin est très efficace contre le cancer du sein, mais pour seulement 20% des femmes qui portent une variation génique spécifique. Le traitement est donc associé à un diagnostic moléculaire qui établit cette spécificité. Il n'est prescrit que quand son efficacité est prédictible.

La plupart du temps, hélas, la biologie s'avère plus complexe que la simple relation entre un marqueur moléculaire et un médicament efficace. «Certaines maladies comme la fibrose kystique sont causées par des mutations d'un gène, mais la plupart résultent de facteurs de risque génétiques plus petits», explique Jonathan Knowles. Autant dire qu'il ne faut pas découvrir un seul biomarqueur mais beaucoup. C'est leur signature moléculaire qui signalera une maladie et guidera le médecin dans le choix du meilleur traitement. Cette complexité a suscité deux types de démarche de médecine personnalisée. L'une examine de nouveaux biomarqueurs mais recourt à des procédures de diagnostic établies pour les valider. L'autre développe de nouveaux instruments de diagnostic; pour les valider, elle continue à se fier à des tests éprouvés pour s'assurer que les méthodes de détection sont suffisamment stables et fiables pour permettre une prédiction et un diagnostic.

Grâce à d'éminents centres de recherche médicale, grâce aussi à la tradition de précision et de miniaturisation de ses écoles d'ingénieurs, la Health Valley a donné naissance aux deux types de démarche, et donc d'entreprise. Diagnoplex, par exemple, développe un test non invasif pour le cancer colorectal basé sur un nouveau biomarqueur. Ayanda s'apprête à commercialiser un diagnostic basé sur un biomarqueur pour les cancers de l'ovaire et du sein. Et Caris va lancer quatre tests sanguins capables de détecter des biomarqueurs pour un diagnostic précoce des cancers colorectaux, de la prostate, du poumon et du sein.



**Examen sanguin** Caris va lancer quatre tests capables de diagnostiquer précocement des cancers.

### **L'émergence de sous-traitants**

La recherche sur les biomarqueurs en Suisse occidentale bénéficie aussi de l'émergence de sous-traitants dans ce domaine. A Genève, Fasteris est devenu un leader mondial en matière de séquençage à haut débit. L'innovation prospère donc aussi sur le versant technique des diagnostics moléculaires. A Monthey, DiagnoSwiss a accordé sous licence son biosenseur ultrasensible à des clients comme BioMérieux. Biocartis s'apprête à lancer un instrument de test multiple susceptible de diviser par dix au moins le coût actuel des diagnostics moléculaires. Augurix est déjà au lit du malade avec un test rapide de l'intolérance au gluten basé sur trois biomarqueurs.

«Quand leurs technologies seront solidement fondées, ces sociétés feront des nouveaux diagnostics moléculaires une routine», prévoit Stavros Therianos. Cela devrait se produire d'abord en oncologie. Doug Hanahan, directeur de l'ISREC (Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer), explique: «Le cancer est une maladie expansive. A la différence des maladies qui détruisent les cellules et par conséquent les biomarqueurs, les cellules cancéreuses dysfonctionnent. Leurs signaux peuvent être détectés par des biomarqueurs ou, plus probablement, des groupes de biomarqueurs.» La spécificité des cancers permet déjà des traitements personnalisés. Selon Michel Aguet, professeur d'oncologie moléculaire à l'ISREC, «une centaine de médicaments basés sur des inhibiteurs de kinase sont déjà en essai clinique. Ils sont tous associés à des diagnostics moléculaires qui identifient toute la voie biologique.» Au CHUV, le neuro-oncologue Roger Stupp a identifié un biomarqueur prédisant quels groupes de patients affectés d'un gliome (tumeur du cerveau) répondront à une certaine chimiothérapie. «Alors qu'historiquement les médicaments anticancer agissent sur 20 à 30% des patients, nous sommes arrivés à 70% dans certains essais de Caris», ajoute Jonathan Knowles.

Le recours à la médecine personnalisée pour le cancer suscite toutes sortes d'initiatives dans la Health Valley. L'EPFL et le CHUV installent un nouveau centre d'oncologie pour rapprocher chercheurs et cliniciens et accélérer ainsi le développement de traitements. En 2011, Genève inaugurera sa clinique génomique pour généraliser le séquençage génique. Car, comme le prédit Jonathan Knowles, «ce qui est déjà une réalité pour les cancers s'appliquera aussi à d'autres domaines: les maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou neurodégénératives».

### **L'obstacle économique**

Reste que, avant que la plupart des traitements personnalisés se généralisent, il y a des obstacles à franchir. L'un est de nature économique. La médecine s'est longtemps concentrée sur des thérapies standards. Le développement de médicaments, en particulier, s'est fondé sur des études épidémiologiques de grands groupes de patients. Les anamnèses familiales, les facteurs environnementaux et comportementaux ont toujours été pris en compte par les médecins pour choisir une thérapie sur mesure pour chaque individu, mais la biologie moléculaire autorise beaucoup plus de sous-classifications de patients. Les pharmas de la Health Valley préparent activement le changement à venir. Après le succès d'Erbitux et de ses «companion diagnostics» pour détecter la mutation génique KRAS dans les cancers, Merck Serono annonce le développement de traitements anticancer ciblés par l'identification de marqueurs prédictifs. D'autres investissent en conséquence, comme le montre le récent investissement de Debiopharm chez Biocartis.

«Il faut être à l'écoute de la demande du marché», souligne Pietro Scalfaro, directeur de la Diagnostics Unit de Debiopharm, à Lausanne. Il compare l'investissement de Debiopharm chez Biocartis avec Apple: «Les outils que vous trouvez déjà dans les grands centres de recherche sont inadaptés aux tests de routine et aux besoins des médecins. Biocartis, c'est comme l'iPhone: il pourra tester les biomarqueurs existants et à venir, un peu comme les applications de l'App Store.»

Les diagnostics moléculaires ne seront pas sur le marché de masse. Mais, comme tant d'autres dans le domaine de la médecine personnalisée, Pietro Scalfaro prévoit que les contraintes de l'économie de la santé imposeront ce modèle: «Le remboursement de thérapies inefficaces est de moins en moins toléré par les assureurs.»