



« La pharmacogénomique aurait pu être affichée comme priorité de la région Rhône-Alpes. Lyon a un atout qui mériterait un affichage clair. »

Entretien avec le Pr Pierre Miossec, Unité d'Immunologie clinique, hôpital Edouard Herriot, Service de rhumatologie, directeur de l'unité mixte de recherche HCL-bioMérieux "immunogénomique et inflammation".

Propos recueillis par Sylvie Mauris-Demourieux, le 9 août 2005.

Pensez-vous que les nouvelles techniques de diagnostic issues de la génétique vont faire évoluer la médecine et de quelle manière ?

C'est probablement la grande révolution en cours ! On dispose maintenant d'un certain nombre d'outils qui vont transformer la médecine dans les années à venir : on va s'orienter vers une médecine personnalisée avec beaucoup plus de prévention. Ce qui est difficile à intégrer c'est qu'à la naissance, voire même avant, il est possible de prévoir la notion de maladie ou de gravité et que beaucoup d'éléments sont déjà prédéterminés. Un dépistage précoce est un bénéfice majeur à la fois pour le patient et pour la société. Un tel diagnostic a une influence considérable sur la maladie ultérieure et sur son impact économique. Le but de cette médecine est de garder l'individu fonctionnel pour qu'il puisse travailler et rester dans le circuit économique. Un patient malade coûte deux fois : par les soins et surtout par son exclusion du monde du travail. Il vaut donc mieux garder cette personne active sur le plan économique et avoir un traitement adapté même très cher, sans parler des bienfaits psychologiques d'être intégré socialement !

Quels sont ces nouveaux outils ?

Ce sont des tests pronostiques permettant d'étudier, en une fois et à un instant donné, l'ADN, l'ensemble des ARN, ou les ARN un par un, d'un prélèvement. Pour affirmer une maladie, distinguer entre une forme grave ou mortelle, il faut identifier un certain nombre de marqueurs. Une fois identifiés ces mécanismes, ils deviennent des cibles afin de mieux contrôler la maladie par un effet de cascade. Au final, avoir le marqueur et la cible permet de produire le dernier maillon : la version thérapeutique.

Par ailleurs, on développe des tests de prédiction de réponse aux traitements. L'étude des gènes et des mécanismes de réponse aux médicaments est le domaine de la pharmacogénomique. A partir d'un prélèvement de sang d'un malade au temps 0, on peut dire si dans 6 mois ce malade répondra ou pas à un traitement. Le temps doit nous le confirmer mais on est pratiquement capable de savoir comment sera le malade dans 6 mois et de prévoir la réponse à un traitement avant même de l'avoir donné. Certains médicaments sont actifs chez certains groupes de malades et pas chez d'autres. Ces réponses sont associées aux maladies et permettent aussi de mieux les définir. L'enjeu dans le futur est de présélectionner les malades et d'adapter le traitement à chaque maladie ou malade. L'espoir est de trouver ainsi des traitements plus efficace face à des maladies particulières.

Quel impact sur les laboratoires peut avoir la pharmacogénomique ?

De plus en plus on risque d'identifier des sous-populations de malades aptes à répondre à tel ou tel traitement. On pourrait penser qu'il vaut mieux pour un laboratoire vendre à tout le

monde. Pourtant, si on administre un médicament non efficace, la durée de prescription va être réduite. Au contraire, si on prend les répondeurs, ils donneront une image très positive du médicament. C'est un aspect marketing non négligeable. Au départ les laboratoires ne voulaient pas parler de sous groupes de malades. Pour de multiples raisons, la situation évolue. Ils se rendent compte qu'il vaut mieux sur le long terme vendre quelque chose d'efficace. A l'avenir, on aura la voie, le médicament et le test pour tester la réponse au médicament. Jusqu'à un certain point, on commence à arriver à des résultats très précis : par exemple pour le cancer du sein ou le traitement d'hépatites.

Depuis janvier 2004, vous dirigez l'unité de recherche mixte HCL-bioMérieux "immunogénomique et inflammation". Quels sont les objectifs de cette collaboration unique?

Nous avons un but bien précis : étudier les mécanismes de l'inflammation en utilisant les outils de l'immunologie et de la génomique et savoir si le malade répond aux traitements. Le but final reste la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques, juste avant le développement industriel. On a une volonté de recherche appliquée face à des maladies fréquentes et pénibles. L'inflammation est un des moyens de défense naturels de l'organisme, qui permet la survie, mais lorsqu'elle devient chronique, l'inflammation est source de maladies sévères. Notre thème de recherche prioritaire concerne les maladies articulaires inflammatoires (plus spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde qui conduit à la destruction des articulations) et s'étend à l'inflammation digestive pouvant mener au cancer de l'estomac, à l'inflammation cutanée avec le psoriasis, à l'inflammation vasculaire dans le cadre du diabète et au choc infectieux, encore mortel dans 50% des cas.

Comment votre recherche débouche-t-elle sur l'invention de nouveaux produits?

En terme de technologie, cette unité dispose d'un équipement rarement disponible dans un hôpital français. Nous avons aussi une collection biologique de 13000 échantillons provenant des malades des HCL, des hôpitaux de la région Rhône-Alpes, voire de l'étranger. Ces échantillons sont testés avec des équipements en interaction avec bioMérieux pour mettre au point des outils qui pourront être développés ultérieurement. Mon ambition est la découverte et l'identification de nouveaux tests qui un jour deviendront des tests de routine, ainsi que la simplification et l'amélioration des tests actuels : plus économique, plus rapide, moins consommateur d'échantillons... On a mis au point des tests à développer sur le plan industriel qui sont des grandes simplifications par rapport à ce qui se faisait jusque là. Par exemple, pour le typage génétique associé à la polyarthrite rhumatoïde, nous avons mis au point un test ne nécessitant qu'une seule goutte de sang sur papier buvard au lieu des 40ml demandés actuellement. Au final, l'objectif est bien de définir de nouveaux médicaments issus de produits de biotechnologies.

Comment passez-vous à l'étape de l'industrialisation?

Cette structure vit sur des contrats avec différents partenaires. Pour le moment, je trouve regrettable que les contrats en cours pour des médicaments issus de biotechnologies soient essentiellement avec des grosses firmes américaines. Il faut absolument que les politiques à Lyon comprennent qu'il est temps d'afficher une vision biologique des médicaments d'aujourd'hui et de demain. Il y a une difficulté à vendre l'image de Lyon entre un Lyon vieillot et le Lyon de demain. Cette unité est un excellent exemple de ce qui peut se faire : rénover une zone d'aspect pitoyable et en faire un endroit qui, en terme de technologie, dispose d'un équipement de pointe. Pour passer d'un état à l'autre, il faut une décision politique, créer des synergies.

Que manque-t-il plus particulièrement à Lyon ?

Lyon, la France et même l'Europe n'ont qu'une seule ambition : celle d'attirer, par exemple une grosse industrie pharmaceutique. A première vue, c'est l'idéal. Pourtant, attirer quelqu'un ne crée rien. Dans ces conditions, on l'achète en lui offrant moins cher que le compétiteur. Si cet industriel repart, ça coûte cher puisqu'on se retrouve à la case départ. On n'a pas pris la peine d'investir sur le potentiel local, il n'y a donc pas de raison pour que ça germe ! Prenez l'exemple du laboratoire Schering Plough à Dardilly : ce laboratoire d'immunologie a été le meilleur dans son domaine en France en terme de production scientifique. Lorsqu'il a fermé en 2004, ce fleuron de la recherche n'a laissé, 20 ans plus tard, que des chercheurs d'emploi. Pourquoi ne pas parier sur les étudiants de la région et tous ceux qui veulent revenir en leur donnant les éléments de démarrage pour créer du solide, sur le long terme ? L'immobilier adapté, c'est bien et triste à la fois. C'est un peu afficher ouvertement une faiblesse de formation et de développement. Nous avons la capacité de formation mais il manque là encore les débouchés industriels. Lyon n'est pas assez visible. A cela s'ajoute d'autres faiblesses structurelles comme le manque de vols directs pour les USA... Ces petits détails sont fortement pénalisants quand Lyon se retrouve en compétition avec d'autres villes.

Lyon a-t-elle véritablement une carte à jouer dans ce domaine ?

La pharmacogénomique aurait pu être affichée comme priorité de la région Rhône-Alpes. Lyon a un atout qui mériterait un affichage plus clair. Lyon a affiché comme thème d'excellence prioritaire l'immunologie pour la région Rhône-Alpes et les biotechnologies. Cette décision prise devrait être suivie d'une cascade de décisions en faveur du développement des produits issus des biotechnologies. Je suis un médecin prescripteur et consommateur de produits de biotechnologies. Les traitements que j'emploie aujourd'hui valent de l'ordre de 10000 euros par an par malade. Ce sont donc des sommes considérables en jeu. Aujourd'hui, tous ces produits sont achetés en dollars car nous ne sommes pas capables en Europe de les ventiler localement par défaut d'effort, de décision... Les industriels ne sont pas prêts à s'engager dans la production pour de multiples raisons mais surtout pas par manque de technologies ou de cerveaux ! Bien avant des raisons financières, une des principales causes est la difficulté à mettre en face des engrenages. La capacité de valoriser la production nationale, voire européenne, nous fait défaut. Avec cette collaboration HCL-bioMérieux, nous souhaitons contribuer à développer la réflexion lyonnaise sur ces thématiques.