

INTERVIEW

« Nous allons trouver un traitement contre Alzheimer »

AC Immune pourrait devenir la première société à commercialiser un traitement contre les maladies neurodégénératives. Rencontre avec sa CEO, Andrea Pfeifer, au siège lausannois de l'entreprise.

PAR BERTRAND BEAUTÉ / PHOTOS: NICOLAS RIGHETTI

Une petite entreprise vaudoise va-t-elle réussir là où des géants échouent depuis des années ? En juin 2018, le laboratoire britannique AstraZeneca a annoncé qu'il renonçait à son traitement le plus avancé contre la maladie d'Alzheimer, à la suite d'essais cliniques non concluants. Avant lui, les géants américains Merck et Eli Lilly ont connu de pareilles

déconvenues. Depuis, AC Immune se trouve en bonne position pour devenir la première biotech, en partenariat avec Roche / Genentech, à commercialiser un médicament contre cette pathologie qui affecte les facultés cognitives. « J'y crois fermement », martèle la professeure Andrea Pfeifer, fondatrice et directrice de l'entreprise implantée sur le campus de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL). Interview. ▶

Mis au point dans le laboratoire d'AC Immune, l'anticorps Crenezumab veut guérir les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en activant leur système immunitaire.



AC IMMUNE EN CHIFFRES

10

Le nombre de produits en cours de développement dans le laboratoire d'AC Immune.

90

Le nombre d'employés qui travaillent pour l'entreprise.

148'000

Le nombre de personnes atteintes de démence en Suisse, dont une majorité (70%) ont la maladie d'Alzheimer.

7

En milliards, les coûts sociaux engendrés chaque année par les démences en Suisse.

Actuellement, il n'existe aucun traitement capable de guérir la maladie d'Alzheimer. À quand un premier médicament ?

Le nombre de patients atteints par cette terrible maladie est colossal. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 50 millions de personnes souffrent d'alzheimer dans le monde et ce chiffre devrait atteindre 152 millions en 2050, en raison du vieillissement de la population. Il est donc urgent de trouver un traitement. Actuellement, les médicaments disponibles ne servent qu'à atténuer les symptômes. Ils ne stoppent pas l'évolution de la maladie. Mais je suis persuadée que nous allons bientôt y arriver.

Le laboratoire américain Biogen, par exemple, développe une molécule prometteuse, appelée Aducanumab. De notre côté, nous menons actuellement avec Roche deux études cliniques de phase III de notre anticorps monoclonal, le Crenezumab, dont les résultats sont attendus pour 2020. Il s'agit de la dernière étape avant une demande éventuelle d'autorisation de mise sur le marché. Si les résultats de ces études sont positifs comme je l'espère, une commercialisation pourrait donc intervenir juste après. Nous avons donc le potentiel de devenir, avec notre partenaire Roche, la première société à offrir un traitement curatif contre la maladie d'Alzheimer.

Pourquoi AC Immune réussit-elle là où des géants pharmaceutiques ont échoué ?

Nous avons pris les bonnes décisions, ce qui implique peut-être une part de chance. Un exemple : il y a plusieurs années, certaines entreprises pharmaceutiques ont placé beaucoup d'espoirs sur des candidats médicaments ciblant la protéine bêta-amyloïde, qui est impliquée dans la maladie d'Alzheimer. De notre côté, nous avons choisi de ne pas rentrer dans ces programmes. Nous n'étions pas sûrs qu'il s'agisse de la bonne approche. Nous aurions pu nous tromper, mais la suite nous a donné raison : ces molécules engendrent trop d'effets secondaires indésirables pour être commercialisées. Elles ont donc été abandonnées. Une décision scientifique prise il y a des années explique donc pourquoi nous sommes toujours dans la course aujourd'hui, alors que des géants pharmaceutiques ont dû abandonner en route.

Quelle approche avez-vous décidé de suivre ?

En ce qui concerne notre produit le plus avancé, le Crenezumab, il s'agit d'immunothérapie. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau appelées oligomères. Or ces plaques sont très toxiques. Elles engendrent la mort des cellules nerveuses, ce qui provoque les symptômes connus de la maladie comme la perte progressive de la mémoire.

Le Crenezumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à ces oligomères, permettant leur destruction par le système immunitaire. Une étude menée sur 98 personnes touchées par la maladie d'Alzheimer, et dont les résultats ont été révélés en juillet 2018, a ainsi montré une diminution significative des oligomères dans le cerveau des patients traités avec le Crenezumab. Il s'agit d'une première mondiale. Aucun médicament n'était encore parvenu à un tel résultat. C'est donc très prometteur.



Connue pour ses candidats médicaments, AC Immune travaille également sur la mise au point d'outils de diagnostic des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.



UNE FEMME EN GUERRE CONTRE LES MALADIES CHRONIQUES

Andrea Pfeifer a été confrontée très tôt à la maladie. À l'âge de 11 ans, elle apprend que sa mère souffre d'une pathologie chronique. Marquée par cette épreuve, la fillette née à Munich en 1957 souhaite dès lors étudier la médecine. Elle se tournera finalement vers la pharmacie. Après un doctorat en toxicologie obtenu à l'Université de Würzburg, en Allemagne, elle travaille plusieurs années au National Cancer Institute à Bethesda, aux États-Unis. Mais la maladie la rattrape. « Je suis rentré en Europe pour soutenir mon père en fin de vie », confie-t-elle. Andrea Pfeifer est alors engagée chez Nestlé, où elle se hissera jusqu'au poste de directrice de la recherche, avec 600 personnes sous ses ordres. Elle quitte le géant suisse de l'alimentation en 2002 pour fonder AC Immune. « Ma motivation principale a toujours été de trouver des solutions contre les maladies chroniques », dit-elle. C'était d'ailleurs déjà le cas aux États-Unis où Andrea Pfeifer travaillait sur le cancer, et même chez Nestlé où elle a contribué à mettre au point des produits favorables à la santé, comme le yoghourt LC1 stimulant le système immunitaire.

D'autant que notre anticorps, par sa grande spécificité, n'engendre que très peu d'effets secondaires. En particulier, il ne déclenche pas d'inflammation, en dépit de la réaction immunitaire qu'il suscite.

« Le vaccin, c'est le rêve ultime »

Nous espérons désormais que les deux études cliniques, que nous menons sur un total de 1500 patients, vont démontrer une efficacité clinique maximale, c'est-à-dire une amélioration de l'état des patients.

Vous explorez toutefois d'autres manières de combattre la maladie. Pourquoi ?

C'est une question de stratégie. Il nous paraît moins risqué et plus intéressant d'avancer sur plusieurs fronts en même temps. Nous développons donc des petites molécules, baptisées Morphomer Tau, qui entrent dans les neurones pour agir sur des protéines pathologiques. Nous sommes moins avancés dans ce domaine que dans l'immunothérapie – les résultats de notre étude clinique de phase II devraient être dévoilés en 2019. Mais si la première piste ne devait pas aboutir, nous avons aussi cette opportunité-là. Les investisseurs doivent donc comprendre que notre valeur ne dépend pas seulement des résultats de la phase III du Crenezumab. Nous possédons de nombreux candidats-médicaments dans notre pipeline dont la valeur est substantielle.

Lorsque les patients sont diagnostiqués, les troubles de la mémoire sont déjà présents et la maladie bien avancée. N'est-ce pas un problème ?

Effectivement, il est maintenant établi que le processus pathologique débute insidieusement une dizaine d'années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. ▶

Quand les patients sont diagnostiqués, leur cerveau a donc déjà subi des dommages pendant une longue période. Or à partir d'un certain stade de sévérité, lorsque 70% des neurones sont irrémédiablement détruits par exemple, les traitements n'ont plus beaucoup de sens. Il est donc crucial de pouvoir poser un diagnostic précoce. Les techniques d'imagerie cérébrale actuelles le permettent, mais elles sont chères. D'autres approches sont donc développées. Roche, par exemple, a reçu l'approbation pour un test précoce de la maladie via l'analyse de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). C'est un progrès énorme.

munauté possède ainsi une chance sur deux de développer la maladie. Cette incidence très forte justifie un traitement préventif d'alzheimer.

Depuis 2015, nous testons donc le Crenazumab sur 300 volontaires de cette région, dont 200 sont porteurs de la mutation génétique mais n'ont aucun symptôme. Les premiers résultats sont attendus en 2020. S'ils sont positifs, c'est-à-dire si moins de personnes développent la maladie, il s'agira d'une excellente nouvelle, d'abord pour cette population, mais pas seulement. Cela ouvrira la voie à un traitement préventif de la maladie pour tous les profils à risque.

cialisé, il faudra que les patients le prennent pour le restant de leur vie. Mais compte tenu du nombre élevé de malades dans le monde, cette situation sera très coûteuse pour les systèmes de santé. Un vaccin réglerait ce problème, en protégeant les gens avant que la maladie ne se déclare. Nous avons lancé des essais cliniques de phase II pour deux candidats vaccins.

Vous développez également des traitements contre la maladie de Parkinson, le glaucome ou encore le syndrome de Down. N'est-ce pas une ambition trop grande pour une entreprise qui compte seulement une centaine de salariés ?

Non. L'ensemble des pathologies auxquelles nous nous intéressons sont liées aux mêmes processus biologiques. Le pipeline peut sembler important, mais les mêmes principes sont à l'œuvre, ce qui nous permet d'utiliser les mêmes plateformes technologiques, qui reposent sur l'identification d'antigènes.

En 2016, vous avez introduit AC Immune en Bourse au Nasdaq. Pourquoi n'avez-vous pas choisi de vous coter en Suisse ?

En tant qu'entreprise suisse, ce fut une décision difficile. Mais le nombre d'investisseurs, ainsi que le volume

« Pour beaucoup de start-up suisses, nous sommes devenus un modèle de réussite »

Je pense qu'un jour, lorsque l'on se rendra chez son médecin généraliste, à l'âge de 50 ou 60 ans, pour tester son taux de cholestérol ou son taux de glucose, on fera également un dépistage pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences, simplement via une prise de sang. Cela permettra de traiter les patients dès l'apparition des premiers symptômes et même avant, de manière préventive, pour les personnes qui ont un profil à risque.

C'est l'objectif de travaux que vous menez en Colombie...

En effet. Comme chacun le sait, sous nos latitudes, la maladie d'Alzheimer est liée à l'âge. À 60 ans, il existe une probabilité de 10% de développer cette pathologie neurologique. Dès 80 ans, ce chiffre explose avec un taux de 30%. Mais il existe une région du Nord-Ouest de la Colombie où la maladie apparaît très tôt, dès 30 ou 50 ans, en raison d'une mutation génétique particulière. À la naissance, les personnes de cette com-

Vous développez aussi des vaccins contre Alzheimer. En quoi sont-ils complémentaires de vos médicaments ?

Le vaccin, c'est le rêve ultime. La maladie d'Alzheimer est une maladie chronique, c'est-à-dire que lorsqu'un médicament sera commer-

L'AVIS DE L'ANALYSTE

UN BLOCKBUSTER SINON RIEN

Si un traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer est un jour commercialisé, ce sera forcément un blockbuster, c'est-à-dire un médicament générant plus d'un milliard de dollars par an. En d'autres termes, la société lausannoise AC Immune est potentiellement assise sur un tas d'or, si les essais cliniques que l'entreprise mène actuellement se révèlent positifs. Les analystes recommandent d'acheter AC Immune, car ils apprécient

son pipeline diversifié contre la maladie d'Alzheimer, l'une des pathologies les plus coûteuses au monde et contre laquelle il n'existe aucun bon traitement actuellement. Un investissement qui reste, néanmoins, risqué. En cas d'échec des essais cliniques de phase III de sa molécule la plus avancée, le Crenzumab, la valeur d'AC Immune pourrait chuter. Mais pour l'instant, les résultats intermédiaires sont positifs.



Le laboratoire de l'entreprise AC Immune est domicilié sur le campus de l'École polytechnique fédérale de Lausanne dans l'Innovation Park.

de transactions et la quantité de capital disponible sont nettement plus importants aux États-Unis qu'en Europe. Être basé en Suisse nous dessert d'ailleurs un peu en termes de capitalisation. Nous devons en faire davantage pour obtenir la même reconnaissance qu'une société américaine. Pour autant, nous ne comptons pas déménager. Les gens ne s'en rendent pas forcément compte, mais nous disposons en Suisse d'un environnement exceptionnel. La recherche en neuroscience y est particulièrement bonne et nous permet de sélectionner activement des talents.

AC Immune a émis de nouvelles actions en juillet dernier. À quoi

vont servir les fonds levés ?

Nous avons réalisé trois offres de souscription de nouvelles actions, au prix ordinaire de 11,75 dollars par titre, ce qui nous a permis de récolter au total 117,5 millions de dollars. Cette levée de fonds va nous permettre de poursuivre nos essais cliniques. Nous disposons désormais du capital nécessaire pour continuer jusqu'au troisième trimestre de 2021. Nous sommes donc bien financés. À terme, notre objectif est de devenir une société commerciale qui vivra de la vente de ses produits. Mais, pour l'instant, nous nous trouvons au stade des recherches. Notre cash provient de nos investisseurs et des entreprises

pharmaceutiques avec lesquelles nous avons noué des partenariats, comme Roche / Genentech avec qui nous développons le Crenzumab, ou Biogen, avec qui nous travaillons sur la maladie de Parkinson.

Vous avez fondé AC Immune en 2003. Quel regard portez-vous sur le chemin parcouru ?

Je suis très fière d'avoir réussi à mener notre société là où elle se trouve aujourd'hui. Pour beaucoup de start-up suisses, nous sommes devenus un modèle de réussite. Ma satisfaction est d'autant plus grande que je travaille pour une cause qui m'est chère et qui pourrait être utile à la société. ▲