

## INTERVENTION DU DR ROB SCOTT

Traduction française de l'intervention lors de la webconférence investisseurs  
ABIONYX Pharma

---

### Introduction

Bonjour à toutes et à tous.

Je suis impliqué dans la recherche clinique depuis environ quarante ans.

Mon dernier poste à temps plein était celui de Directeur de la Recherche Clinique et Chief Medical Officer chez AbbVie, où j'ai dirigé une organisation d'environ 4 500 personnes et participé à l'obtention de quatorze autorisations de mise sur le marché au cours de mon mandat.

Aujourd'hui, je souhaiterais vous présenter le sepsis et vous expliquer pourquoi je considère que le programme développé par Abionyx Pharma est particulièrement prometteur.

---

### Le sepsis : l'un des plus grands défis médicaux actuels

Le sepsis est aujourd'hui la troisième cause de mortalité dans le monde.

Pour les deux premières causes de décès, les maladies cardiovasculaires et le cancer, les progrès réalisés au cours des dernières décennies ont été considérables. Nous avons réussi à améliorer significativement la survie des patients grâce à de nombreuses innovations thérapeutiques.

Malheureusement, la situation est très différente dans le sepsis.

À ce jour, aucun traitement spécifique n'a été approuvé pour traiter cette maladie.

La prise en charge repose essentiellement sur des traitements de soutien, et malgré des décennies de recherche, nous n'avons pas observé les mêmes progrès que ceux réalisés dans les domaines cardiovasculaire ou oncologique.

---

### Une maladie qui peut frapper n'importe qui

L'exemple de Kyle Busch illustre parfaitement une réalité importante : le sepsis peut toucher absolument tout le monde.

Cette maladie peut atteindre des nouveau-nés, des adultes jeunes et en parfaite santé ou encore des personnes âgées.

Personne n'est réellement protégé.

Par ailleurs, l'incidence du sepsis est remarquablement similaire aux États-Unis, en Europe et dans les pays en développement.

Il s'agit donc d'un problème de santé publique mondial.

Selon les études et la gravité des cas, le sepsis entraîne la mort de 20 à 40 % des patients qui en sont atteints.

---

## Ce qui tue réellement les patients

De nombreuses personnes pensent que les patients meurent parce que les bactéries envahissent leur organisme.

La réalité est différente.

Le sepsis est en réalité défini comme une réponse immunitaire excessive à la présence d'une infection.

Dans la plupart des cas, ce n'est pas directement la bactérie qui provoque le décès.

C'est la réaction disproportionnée du système immunitaire du patient.

L'organisme identifie une menace et déclenche une réponse inflammatoire extrêmement puissante.

Cette réaction devient alors incontrôlable et finit par provoquer une défaillance progressive des organes vitaux.

Autrement dit, le patient meurt souvent de sa propre réponse inflammatoire plutôt que de l'infection elle-même.

---

## Pourquoi les approches traditionnelles ont échoué

Au cours des dernières décennies, de nombreuses tentatives ont été réalisées pour traiter le sepsis.

La plupart de ces approches visaient certains éléments situés en aval de la cascade inflammatoire.

Elles tentaient de bloquer des médiateurs spécifiques de l'inflammation après que le processus pathologique avait déjà été déclenché.

Malheureusement, ces stratégies n'ont pas permis d'obtenir les résultats espérés.

Le CER-001 adopte une approche radicalement différente.

Au lieu de s'attaquer aux conséquences de l'inflammation, nous cherchons à agir sur sa cause principale.

---

## Le rôle central du LPS

Les principaux déclencheurs du sepsis sont des substances produites par les bactéries.

La plus importante d'entre elles est le lipopolysaccharide, plus connu sous le nom de LPS.

Le LPS est présent dans la membrane externe de toutes les bactéries Gram négatif.

Lorsque cette molécule est détectée dans la circulation sanguine, elle active immédiatement des récepteurs spécifiques du système immunitaire.

Cette activation déclenche alors l'ensemble de la cascade inflammatoire responsable du sepsis.

Le LPS constitue donc l'un des moteurs biologiques majeurs de la maladie.

---

## Le rôle protecteur du HDL

Depuis de nombreuses années, nous savons que les HDL, souvent appelés « bon cholestérol », jouent un rôle essentiel dans l'élimination du LPS circulant.

Les patients ayant de faibles concentrations de HDL présentent un risque plus élevé de développer un sepsis sévère et un risque accru de décès.

À l'inverse, les patients ayant des niveaux élevés de HDL ont davantage de chances de survivre.

Cette relation est observée depuis longtemps.

Cependant, pendant de nombreuses années, nous ne savions pas si cette relation était simplement une association statistique ou si elle reflétait un véritable mécanisme causal.

---

## La validation génétique du HDL

Aujourd'hui, nous savons que cette relation est causale.

Cette conclusion repose sur deux études génétiques majeures.

La première a été publiée en 2019 par Trinder et ses collaborateurs.

Les chercheurs ont utilisé les données de la UK Biobank, qui regroupe environ 500 000 participants.

Ils ont identifié les variations génétiques qui influencent naturellement les niveaux de HDL puis ont étudié leur impact sur les infections, l'utilisation d'antibiotiques, le développement du sepsis et la survie.

Les résultats ont été particulièrement impressionnants.

Les individus génétiquement prédisposés à avoir des niveaux élevés de HDL étaient moins susceptibles d'être hospitalisés pour une infection, moins susceptibles de développer un sepsis sévère et présentaient un meilleur taux de survie lorsqu'ils développaient un sepsis.

Cette étude constitue une démonstration forte du rôle protecteur du HDL.

---

## La validation de l'APOA-I

Une seconde étude, plus récente, a été menée par Campbell et ses collaborateurs.

Cette analyse s'est appuyée sur la UK Biobank mais également sur plusieurs bases de données européennes et japonaises.

Cette fois, les chercheurs se sont intéressés spécifiquement à l'APOA-I, qui constitue la principale protéine du CER-001.

Les résultats ont montré que l'APOA-I elle-même exerce un effet protecteur contre le sepsis.

Cette protection a été observée aussi bien dans les infections à bactéries Gram négatif que Gram positif.

L'étude a également démontré que l'APOA-I est bien l'élément causal responsable de cet effet protecteur.

Enfin, grâce aux données japonaises, les chercheurs ont pu démontrer que le LPS lui-même joue un rôle causal direct dans la mortalité liée au sepsis.

---

## Une validation scientifique exceptionnelle

Lorsque l'on combine ces résultats, on obtient un niveau de validation scientifique particulièrement rare dans le développement pharmaceutique.

Nous disposons :

- d'une validation génétique du HDL ;
- d'une validation génétique de l'APOA-I ;
- d'une validation génétique du rôle du LPS ;
- d'une cohérence biologique entre ces différents mécanismes.

Cette convergence constitue un argument extrêmement fort en faveur du programme CER-001.

---

## Les études précliniques

Abionyx travaille sur ce programme depuis plusieurs années.

Nous avons réalisé de nombreuses études animales montrant que le CER-001 pouvait réduire significativement la mortalité dans différents modèles de sepsis.

Nous avons également démontré sa capacité à bloquer plusieurs éléments clés de la cascade inflammatoire.

Ces travaux ont confirmé son mécanisme d'action et préparé son passage en clinique.

---

## Les résultats obtenus chez l'homme

Nous avons ensuite conduit une étude clinique en Italie chez des patients atteints de sepsis.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit le traitement standard, soit le CER-001 en complément.

Les résultats ont montré que le CER-001 réduisait significativement les concentrations circulantes de LPS.

C'est exactement ce que prédisait notre mécanisme d'action.

Cette observation constitue donc une preuve directe de l'engagement de la cible thérapeutique.

Nous avons également observé une réduction significative de plusieurs médiateurs inflammatoires majeurs, notamment le TNF-alpha, l'IL-6 et d'autres marqueurs clés de l'inflammation.

Ces résultats démontrent que les effets biologiques prédits par les études génétiques sont bien observés chez les patients.

---

## Le marqueur TREM-1

Parmi les différents biomarqueurs étudiés, l'un d'entre eux mérite une attention particulière : le TREM-1.

Ce marqueur est aujourd'hui considéré comme un prédicteur important de mortalité dans le sepsis.

Nous avons observé une diminution significative du TREM-1 chez les patients traités par CER-001.

Plus remarquable encore, cette diminution apparaît supérieure à celle obtenue avec certaines thérapies spécifiquement conçues pour cibler ce marqueur.

---

## Préparation de la Phase 2b

L'ensemble de ces résultats nous permet aujourd'hui d'aborder avec confiance la prochaine étape du développement clinique.

L'étude RACE-S était une Phase 2a.

L'étape suivante est naturellement une étude de Phase 2b.

Nous avons déjà discuté de ce projet avec la FDA.

L'étude envisagée inclura des patients présentant un choc septique nécessitant des médicaments destinés à maintenir leur pression artérielle.

Les patients seront randomisés afin de recevoir soit un placebo, soit le CER-001 à la dose de 20 mg/kg deux fois par jour pendant cinq jours.

Nous évaluerons à la fois les biomarqueurs du sepsis et les principaux critères cliniques.

---

## Les critères cliniques majeurs

Les principaux critères étudiés seront :

- les scores SOFA ;
- la mortalité ;
- les besoins en assistance d'organes.

Les trois complications majeures du sepsis sont :

- l'insuffisance cardiovasculaire nécessitant des vasopresseurs ;

- l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ;
- l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

Ces paramètres constitueront les principaux indicateurs du succès clinique de l'étude.

---

## Conclusion

En résumé, nous disposons aujourd'hui d'une combinaison particulièrement convaincante :

- une base biologique solide ;
- une validation génétique exceptionnelle ;
- des résultats précliniques robustes ;
- des données cliniques humaines encourageantes.

L'ensemble de ces éléments fournit une base scientifique extrêmement forte pour poursuivre le développement du CER-001 dans le traitement du sepsis.

Je suis convaincu que nous disposons aujourd'hui de l'un des programmes les mieux étayés scientifiquement jamais développés dans cette indication.

Nous avons désormais toutes les raisons d'aborder avec confiance la prochaine étape du développement clinique.

## Réponse à la question : Quelle est selon vous la probabilité de succès de l'étude de Phase 2b ?

C'est une excellente question.

Bien entendu, il m'est impossible de donner un pourcentage précis de probabilité de succès. En revanche, je peux vous expliquer comment j'évalue personnellement les perspectives de cette étude de Phase 2b.

Je considère que nous disposons aujourd'hui de fondations scientifiques exceptionnellement solides pour aborder cette prochaine étape du développement clinique.

Tout d'abord, la science entourant le HDL est connue et étudiée depuis plus de quarante ans. Nous disposons d'un corpus considérable de connaissances démontrant le rôle protecteur du HDL dans les infections sévères et le sepsis.

Ensuite, de nombreuses études animales réalisées par des équipes de recherche indépendantes ont montré qu'un HDL recombiné pouvait améliorer significativement la survie dans différents modèles de sepsis. Ces résultats ont été reproduits à plusieurs reprises dans des contextes expérimentaux variés.

Nous disposons également de nos propres données précliniques, qui sont particulièrement encourageantes.

À cela s'ajoutent les résultats prometteurs obtenus lors de notre étude de Phase 2a chez des patients atteints de sepsis.

Enfin, nous savons aujourd'hui, grâce à l'expérience accumulée dans l'industrie pharmaceutique, que les programmes reposant sur une validation génétique humaine ont statistiquement davantage de chances d'aboutir que ceux qui n'en bénéficient pas.

Pendant longtemps, le développement pharmaceutique a souffert de l'absence de validation génétique des cibles thérapeutiques. Cette approche devient progressivement plus fréquente, mais il reste encore relativement rare de disposer d'une validation génétique aussi robuste.

Dans notre cas, nous avons quelque chose d'exceptionnel.

Nous ne disposons pas seulement d'une validation génétique de la cible thérapeutique elle-même.

Nous disposons également d'une validation génétique du mécanisme d'action.

Comme je l'ai expliqué précédemment, les études génétiques ont confirmé le rôle protecteur de l'APOA-I et démontré que la réduction du LPS joue un rôle causal dans l'amélioration du pronostic des patients.

Cela nous apporte un niveau de confiance particulièrement élevé.

Il est néanmoins important de rester lucide.

Les études cliniques dans le sepsis sont historiquement très difficiles.

La difficulté n'est pas tant de réaliser les études que d'obtenir un véritable succès clinique.

Le sepsis est probablement l'un des domaines thérapeutiques les plus exigeants de toute la médecine moderne.

De nombreux programmes ont échoué malgré des investissements considérables et des bases scientifiques parfois prometteuses.

À mon sens, l'une des raisons principales de ces échecs est que la plupart des approches précédentes se concentraient uniquement sur une petite partie de la cascade inflammatoire.

Lorsque l'on agit sur un seul maillon d'un système aussi complexe, il devient extrêmement difficile d'obtenir un bénéfice clinique majeur.

L'approche développée avec le CER-001 est fondamentalement différente.

Nous intervenons au niveau de l'événement déclencheur qui active l'ensemble de la cascade inflammatoire.

Au lieu d'essayer de contrôler une conséquence tardive de l'inflammation, nous cherchons à neutraliser le mécanisme biologique qui en est à l'origine.

Cette différence est essentielle.

Nous disposons aujourd'hui d'un ensemble remarquable de données biologiques, génétiques, précliniques et cliniques qui convergent toutes dans la même direction.

Nous savons également que le HDL protège naturellement les individus au quotidien. À l'instant même où nous parlons, des millions de personnes bénéficient de cet effet protecteur naturel contre les infections sévères et le sepsis.

Notre objectif est simplement de renforcer un mécanisme de défense que la nature a déjà mis en place.

Pour toutes ces raisons, je suis extrêmement confiant dans ce programme.

Je dirais même qu'il s'agit probablement du programme dans le sepsis le mieux étayé scientifiquement et le mieux validé que j'aie rencontré au cours de toute ma carrière.

C'est la raison pour laquelle je reste particulièrement optimiste quant à ses perspectives.

Permettez-moi de conclure par une remarque plus personnelle.

À ce stade de ma vie, j'avais prévu de prendre ma retraite et de profiter davantage de ma famille et de mes petits-enfants plutôt que de poursuivre une activité dans la recherche clinique.

Si j'ai choisi de revenir pour participer à ce programme, c'est pour une raison très simple.

Je pense sincèrement qu'il a de fortes chances de réussir.

Et surtout, je crois qu'il a le potentiel d'apporter quelque chose de réellement important à des patients confrontés à une maladie dévastatrice pour laquelle il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace.

Pour moi, c'était une opportunité qu'il était impossible de laisser passer.

J'espère avoir répondu à votre question.