

L'entretien du mois

Premières causes de mortalité au monde, le paludisme, la tuberculose et la maladie du sommeil portent bien leur nom de maladies « négligées ». En trente ans, seuls 1 % des médicaments développés leur ont été destinés. À travers la fondation qu'il dirige, **Bernard Pécoul** cherche à combler ce fossé. Avec succès.

« Nous créons des médicaments innovants pour les plus pauvres »

Bernard Pécoul dirige la Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Cette fondation de recherche à but non lucratif, basée à Genève, développe des traitements contre des maladies qui n'intéressent pas l'industrie pharmaceutique car les malades sont trop pauvres pour pouvoir les payer.

LA RECHERCHE : Lors de la création de la fondation DNDi en 2004, vous prévoyiez de mettre six à huit traitements contre des maladies « négligées » sur le marché en dix ans. À mi-parcours, où en êtes-vous ?

BERNARD PÉCOUL : Nous avons mis au point deux nouveaux traitements contre le paludisme, un contre la maladie du sommeil et, si tout se passe bien, trois nouveaux traitements devraient arriver en 2011. Cela confirme l'analyse qui a prévalu à la création de notre fondation : le développement d'un grand nombre de médicaments potentiels pour des maladies tropicales avait été interrompu. Abandonnés depuis des décennies, ils n'attendaient qu'à être repris pour devenir des médicaments disponibles : c'est ce que nous avons fait.

Les maladies négligées sont-elles des maladies rares ?

B.P. Loin de là ! Elles touchent des populations importantes. On trouve parmi elles la maladie du sommeil, la leishmaniose*, ou encore la maladie de Chagas, équivalent sud-américain de la maladie du sommeil. Si on leur ajoute le paludisme et la tuberculose, elles deviennent la première cause de décès au monde. Mais les malades concernés sont parmi les plus pauvres de la planète et sont incapables d'acheter les médicaments nécessaires. L'industrie pharmaceutique s'est donc désengagée de la recherche de traitement, d'où l'explosion de maladies « négligées ». Entre 1975 et 2005, sur les 1 550 nouveaux médicaments développés,

seuls 21 concernaient ces maladies, dont la majorité pour le paludisme et la tuberculose.

Ces maladies ont-elles toujours été délaissées ?

B.P. Non, elles l'étaient moins à la période coloniale car elles touchaient les colons et les administrations des pays riches dans les colonies. Ainsi, beaucoup des médicaments utilisés à l'heure actuelle contre ces pathologies ont été développés dans les années 1950 et 1960 : le mélarsozol, contre la maladie du sommeil, le niflurtimox contre la maladie de Chagas, la chloroquine contre le paludisme... L'industrie pharmaceutique et le secteur public ont commencé à abandonner ce domaine dans les années 1970. La recherche fondamentale, toutefois, a continué à s'intéresser aux maladies tropicales. Par exemple, la séquence du génome de plusieurs parasites a été réalisée dans les années 2000. Mais il n'y a plus de professionnels qui traduisent la recherche fondamentale en médicaments, ni dans le secteur privé ni dans le secteur public.

Pourquoi chercher de nouveaux traitements s'il en existe déjà pour ces pathologies ?

B.P. Parce que les traitements actuels sont inadaptés. Lorsque j'étais à Médecins sans frontières, j'ai envoyé beaucoup de médecins sur le terrain qui vivaient très mal le fait qu'on utilise, à la fin du XX^e siècle, un traitement qui tue un patient sur vingt. Ce traitement, c'est le mélarsozol. Utilisé contre la maladie du sommeil, il est à base d'arsenic. Un autre médicament contre cette maladie,

* **LES LEISHMANIOSES** sont des affections cutanées ou viscérales transmises par la piqûre de certains insectes.



l'eflornithine, nécessite quatre perfusions par jour pendant deux semaines. Le kit à acheminer pour traiter un malade pèse 20 kilogrammes, alors que les patients vivent souvent en zone rurale.

Comment est né DNDi ?

B.P. Plusieurs partenaires se sont associés : Médecins sans frontières, qui a une bonne connaissance des besoins des malades ; quatre instituts de recherche publique des pays touchés, l'Institut Pasteur et l'Organisation mondiale de

la santé (OMS), à travers sa branche de recherche tropicale. L'OMS a défini les maladies sur lesquelles il fallait travailler en priorité : le paludisme, la maladie du sommeil, la leishmaniose, la maladie de Chagas. Et nous nous sommes fixé des stratégies à court, moyen et long termes.

En quoi consistent ces stratégies ?

B.P. Notre stratégie à court terme consiste à avoir rapidement des traitements « acceptables », autrement dit des traitements qui >>>

« Nous créons des médicaments innovants pour les plus pauvres »



» permettent d'améliorer rapidement la prise en charge de ces malades, sans pour autant appuyer un programme d'élimination de la maladie. Nous testons donc des médicaments qui existent déjà pour d'autres pathologies. Les traitements ne sont pas aussi hermétiques que l'on croit les uns par rapport aux autres. Quand on progresse dans un domaine, on peut aboutir à des traitements utiles pour ces maladies. C'est ainsi que nous avons lancé, dès cette année, un nouveau traitement contre la maladie du sommeil, le NECT. Il combine un anticancéreux dont l'efficacité a été prouvée dans la maladie du sommeil et un traitement utilisé contre la maladie de Chagas. Le kit pour soigner un malade est quatre fois moins lourd que celui de l'eflornithine, et surtout, il ne présente pas la toxicité du traitement à base d'arsenic. À moyen terme, nous investissons dans le développement de formes médicamenteuses plus adaptées aux patients et au terrain, ce qui prend davantage de temps. Par exemple, trois années de recherche ont été nécessaires pour réaliser un comprimé qui contienne deux médicaments qui existaient déjà contre le paludisme, l'artésunate et l'amodiaquine. L'OMS recommande en effet aux personnes souffrant du paludisme de prendre ces deux produits à la fois afin de limiter l'apparition de résistances chez le parasite. Mais le malade doit alors prendre 24 comprimés. Et il est souvent tenté de n'acheter qu'un produit sur les deux, ce qui accroît les résistances. Le traitement, baptisé ASAQ, se résume aujourd'hui à la prise d'un comprimé pendant trois jours pour les enfants et deux comprimés pour les adultes.

Aucun de ces médicaments n'est donc entièrement nouveau.

B.P. Non, car cela prend du temps. La mise au point de médicaments innovants est notre objectif à long terme. Et cette stratégie commence à payer. Dès le lancement de DNDi, nous avons monté, pour chaque maladie prioritaire, des consortiums pour transformer des molécules sélectionnées chez les industriels en candidats médicaments pouvant être testés. Pour la leishmaniose, nous avons monté un partenariat, en Inde, entre une entreprise de biotechnologies à Bangalore et un institut de recherche publique à Lucknow. Deux molécules

contre la leishmaniose devraient atteindre l'étape des tests chez l'animal en 2010. À ce stade, nous sommes très exigeants sur le profil du médicament à obtenir. Il ne doit pas seulement être acceptable mais pouvoir appuyer le programme d'élimination des maladies. Il doit pouvoir se prendre par la bouche, être doté d'une très bonne tolérance afin d'être utilisé massivement. Enfin, la durée de traitement doit être courte, et il doit être stable dans les pays chauds.

À quels moments les industriels interviennent-ils ?

B.P. Au moment du développement et de la production. La nouvelle formulation contre le paludisme, par exemple, a été créée grâce à un partenariat entre l'université de Bordeaux, un industriel français, Ellype Pharmaceuticals, et un partenaire pharmaceutique allemand. Dotés d'un comprimé stable et testé sur une population africaine, nous étions alors en position de force pour proposer à Sanofi-Aventis de produire ce traitement à grande échelle, de l'homologuer dans les pays où il est nécessaire et de le distribuer à prix coûtant. Cette année, Sanofi-Aventis a produit 25 millions de traitements et l'année prochaine, il en produira 50 millions.

Qu'est-ce qu'un industriel tel que Sanofi-Aventis gagne à accepter de produire ce médicament ?

B.P. Vraisemblablement une meilleure image car ce projet, animé par une équipe très motivée, est populaire en interne comme en externe. Par ailleurs, Sanofi-Aventis a aussi renforcé un site de production emblématique au Maroc en le consacrant à la production de la combinaison antipaludique, ce qui lui a permis d'améliorer ses relations avec les Marocains. Enfin, cela lui permet d'avoir une présence très positive dans un certain nombre de pays qui, s'ils ne représentent pas un gros marché aujourd'hui, comptent des centaines de millions de personnes. Aucune compagnie pharmaceutique ne peut dire que le marché du futur se situera uniquement en Europe, en Amérique du Nord et au Japon. Là, Sanofi-Aventis cherche à être présent sur des marchés émergents.

Si les firmes pharmaceutiques interviennent dans de nombreuses étapes de développement de vos traitements, pourquoi aucune n'a-t-elle participé au lancement de DNDi ?

B.P. C'était un choix stratégique. Une structure comme DNDi doit être indépendante des firmes pharmaceutiques. Mais compte tenu de leur savoir-faire, on ne peut évidemment pas se passer de travailler avec elles, qu'elles soient grandes ou petites. Mais on voulait garder l'indépendance vis-à-vis de ces partenaires afin de pouvoir

exercer des pressions, poursuivre nos objectifs à but non lucratifs et servir les populations les plus défavorisées. Ces principes sont d'ailleurs bien compris et acceptés. Nos choix sont uniquement fondés sur les besoins des populations et non sur le fait que le développement de tel traitement va nous rapporter de l'argent.

Que demandez-vous aux industriels ?

B.P. Nous réclamons l'accès aux molécules que l'on sait pouvoir être efficaces contre une maladie négligée. Cela se fait dans le cadre d'un accord qui doit nous permettre de les développer et de mettre les traitements obtenus à disposition des populations, si possible à un prix proche du prix coûtant ces produits. L'industriel doit accepter de ne pas toucher de *royalties* sur ces molécules dans ce champ thérapeutique. Si elles sont sous brevet, nous demandons un accord de licence pour pouvoir les exploiter gratuitement. En général, les firmes acceptent ces conditions car elles comprennent bien qu'il n'y a pas de marché et que les populations cibles sont extrêmement défavorisées. Nous avons aujourd'hui accès aux « librairies » de molécules d'une dizaine d'industriels pharmaceutiques, parmi lesquels Pfizer, Merck, GSK ou Novartis.

Une fois ces librairies disponibles, comment procédez-vous ?

B.P. Prenons l'exemple d'un des médicaments que nous testons actuellement. Nous savions que parmi les composés organiques de la famille des azoles, certaines molécules pouvaient être efficaces contre la maladie du sommeil et la maladie de Chagas. Nous avons recherché toutes les nitro-imidazoles existantes, à travers la littérature scientifique, les brevets, dans les laboratoires académiques et privés. Nous en avons trouvé 650. Chacune a été testée *in vitro* et *in vivo* afin de trouver les plus efficaces et les mieux tolérées chez l'animal. Puis la plus intéressante d'entre elles, le fexinidazole, a commencé à être testée chez des volontaires sains, à Paris. Nous espérons la tester chez les malades en 2011. Cette molécule a été découverte dans les années 1980 par le laboratoire Marion-Roussel. La firme a commencé à développer un médicament avec un profil qui pouvait marcher dans le domaine des maladies parasitaires puis l'a abandonné. Elle n'a pas fait de difficultés pour qu'on ait accès au fexinidazole, d'autant qu'il n'était plus sous brevet. Sanofi-Aventis s'engage avec nous pour le développer.

Gagnez-vous de l'argent avec ces nouveaux traitements ?

B.P. Non, si ce n'est avec la combinaison artéunate-amodiaquine. Celle-ci est destinée à être vendue à prix coûtant aux gouvernements, aux ONG et aux organisations internationales. Mais il existe pour ce médicament un petit marché privé, celui des riches des pays pauvres qui préfèrent acheter des médicaments de marque à un prix élevé. Sanofi a souhaité garder une liberté de prix sur ce marché, qui représente moins de 5% du volume de distribution. Pour cela, il nous verse des *royalties* puisque c'est DNDi qui a inventé le produit. Nous les réinvestissons dans le développement d'autres traitements.

Comment la fondation DNDi est-elle financée ?

B.P. Médecins sans frontières a investi 25 millions d'euros au départ, rejoint par le gouvernement britannique, qui vient de s'engager de nouveau pour cinq ans. La France nous a soutenus jusqu'à maintenant, ainsi que l'Espagne, les Pays-Bas et quelques fondations telles que la fondation Bill et Melinda Gates. Nous avons ainsi réussi à sécuriser 130 millions d'euros sur des besoins estimés à 230 millions sur dix ans. Nous sommes donc loin d'avoir l'ensemble des fonds nécessaires. Or, le gouvernement néerlandais ne s'engage pas pour 2010, et le gouvernement français

évoque la crise et réserve encore sa réponse pour un financement. Un refus serait dramatique pour le développement de nos projets.

Est-il difficile de convaincre les donateurs sur la thématique des maladies négligées ?

B.P. Oui, car nous arrivons derrière les grandes causes que sont le sida et la tuberculose. Ce sont des terrains un peu plus porteurs que celui des maladies négligées. Nous faisons partie des oubliés parmi les oubliés. Le fait d'être parvenus à mettre au point de nouveaux traitements nous aide. Les donateurs potentiels comprennent que l'investissement peut changer des vies. Mais il n'y a pas de ligne budgétaire toute prête.

À quel argument les donateurs sont-ils le plus sensible ?

B.P. Sans doute l'efficacité de notre modèle : en moins de six ans, nous avons pu développer et mettre à disposition des malades trois nouveaux traitements avec des coûts de recherche et développement qui n'ont absolument rien à voir avec ceux de l'industrie privée.

■ **Propos recueillis par Sophie Coisne**

Nous réclamons l'accès aux molécules que l'on sait être efficaces contre une maladie négligée

Pour en savoir plus

> www.who.int/features/factfiles/neglected_tropical_diseases/fr/index.html

Le dossier sur les maladies négligées du site de l'Organisation mondiale de la santé.

> www.dndi.org/
Le site officiel du DNDi.