

ETAT DE LA RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT POUR LA LUTTE CONTRE LES PATHOLOGIES TROPICALES : HYPOCRISIE, INDIFFÉRENCE OU ABSENCE DE COORDINATION ?

P. MILLET

Med Trop 2006; **66** : 542-548

RÉSUMÉ • Les maladies tropicales négligées par la recherche pharmaceutique concernent essentiellement les pays en développement. Nous distinguons à présent les maladies négligées d'intérêt stratégique et politique (paludisme, sida, tuberculose) des autres maladies les plus négligées (helminthiases, trypanosomiase, leishmaniose...). La recherche fondamentale intéressante sur ces maladies reste efficace avec très peu de moyens, mais n'est pas valorisée par un transfert vers l'industrie pharmaceutique, qui refuse de porter à elle seule le risque associé au développement de nouveaux médicaments. Le développement rapide des partenariats publics - privés permet aujourd'hui d'espérer la reprise du développement pharmaceutique, avec la participation grandissante des industries des pays en développement (Inde, Brésil), mais le risque associé à l'attrait économique du médicament ou à l'épuisement des fonds est important. Face au développement de plusieurs nouvelles molécules, la recherche clinique sera rapidement en panne de sites et de patients si elle n'est pas renforcée dans les pays endémiques. La multiplication des initiatives proposant des solutions aux problèmes posés par les maladies négligées rend optimiste, mais il apparaît à présent impératif d'arriver à une coordination des actions. Ainsi, la recherche clinique doit être encouragée dans les pays en développement en respectant les règles internationales d'éthique, et être alimentée à partir d'une recherche fondamentale dans les pays industrialisés, concrétisée par des incitations appropriées assurant une reprise par l'industrie pharmaceutique. La mise en place d'un laboratoire transversal public de l'innovation technologique pour les maladies négligées apparaît essentielle pour identifier les projets scientifiques et être en mesure de transposer la recherche fondamentale vers l'application.

MOTS-CLÉS • Médicaments - Accès - Propriété intellectuelle - Brevet - Innovation.

STATUS OF RESEARCH AND DEVELOPMENT FOR CONTROL OF TROPICAL DISEASES: HYPOCRISY, INDIFFERENCE OR LACK OF COORDINATION

ABSTRACT • Tropical diseases neglected by the pharmaceutical industry usually involve developing countries. Neglected diseases can now be divided into two groups. The first includes the big three infections i.e., malaria, HIV/AIDS, and tuberculosis, that present strategic and political overtones. The second group includes a host of other fatal infections including worms, trypanosomiasis, and leishmaniasis. Fundamental research on neglected diseases has been highly productive, but there has been little success in transferring research findings to a pharmaceutical industry unwilling to take the risks associated with developing new drugs on its own. However several public-private initiatives have revived hopes of developing new products with growing involvement of industries in developing countries (India and Brazil) despite the high risks associated with fluctuating demand for medicines or funding shortages. To meet the need for testing new drugs, more clinical facilities and better patient recruitment will be needed in endemic countries. Although these new efforts to control neglected diseases are encouraging, there is now a need for coordination. Clinical research in developing countries must be organized in compliance with international principles of ethics. Testing must be aimed at validating fundamental data from industrialized countries. Appropriate incentives must be given to ensure that pharmaceutical companies use research findings for new product development. In this context, the time seems ripe for the establishment of an independent laboratory for technological innovation in neglected diseases. Such a facility could not only validate scientific data but also supervise the development of clinical applications from research data.

KEY WORDS • Drugs - Acces - Intellectual property - Patent - Innovation.

La période agitée actuelle de l'histoire de notre monde montre combien il est difficile d'arriver à un équilibre en se limitant uniquement, dans notre réflexion et nos actions, à la fraction qui intéresse directement notre vie et/ou notre portefeuille. Les réactions violentes face à la mondialisation responsable d'une économie déséquilibrée par les inégalités

sociales traduisent un malaise grandissant, qui trace une frontière de plus en plus dangereuse entre les pays industrialisés (l'Europe, les Etats Unis, le Japon,...), les pays en développement (Brésil, Inde, Afrique du Sud,...), et les pays en émergence (de nombreux pays).

Comme toutes les maladies, les pathologies infectieuses tropicales se moquent totalement des frontières. Elles prennent généralement naissance dans des pays qui n'ont, soit pas les moyens, soit pas la volonté politique de mettre en place un système de surveillance et de contrôle des maladies transmissibles. Les conséquences sont dramatiques pour les populations des pays en question, et de plus en plus préoccupantes pour les pays industrialisés qui voient débarquer ces maladies exotiques, rapidement rangées dans un petit local de notre Santé publique sous la dénomination « Médecine des Voyages » ou « Médecine exotique ». Le résultat est que nous

• Travail de P.M., Maître de conférence, Praticien hospitalier, Membre du conseil d'administration de ReMeD, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux.

• Correspondance : P. MILLET, Equipe d'Accueil EA 3677 « Bases Thérapeutiques des Inflammations et des infections », Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

• Courriel : pascal.millet@u-bordeaux2.fr

• Article sollicité.

perdons nos compétences et devons toujours répondre dans l'urgence à des risques d'épidémie. Et encore, si on peut y répondre, car les efforts de R&D concernant les maladies infectieuses s'épuisent à la même vitesse que se développe la résistance des agents infectieux aux médicaments disponibles.

En dépit d'une prise de conscience de la situation à la fin du 20ème siècle grâce aux appels répétés de plusieurs organismes non gouvernementaux (il faut rappeler le rôle prépondérant joué par MSF dans cette action), et à la mise en place de plus d'une centaine de partenariats publics - privés (PPP) pour la relance de la R&D dans le domaine des maladies négligées, en 2006 la majorité des médicaments antiparasitaires restent dépassés à l'exception des antipaludiques, qui représentent un potentiel économique non négligeable lorsqu'ils peuvent être utilisés en prophylaxie par des voyageurs capables de payer 45 Euros pour 12 jours de traitement pour se protéger.

Au niveau de nos laboratoires universitaires, la recherche pour l'identification de nouveaux médicaments reste au point mort faute de débouchés vers une application industrielle et de structures d'interface entre les secteurs publics et privés capables de transposer une recherche fondamentale vers le développement pharmaceutique. Et pourtant, la preuve de leur efficacité a été faite (1).

La communauté scientifique reste pourtant active dans le domaine des pathologies tropicales. Elle peut être fière à juste titre du séquençage du génome des agents infectieux et de leurs vecteurs, et elle est capable de publier de très beaux travaux de recherche ouvrant la voie vers de nouvelles cibles thérapeutiques (mais à très long terme).

Le problème majeur des maladies tropicales est aggravé au départ par le fait que les gouvernements des pays concernés n'ont pas les moyens ni la volonté de considérer la santé publique comme une priorité. La prise en charge du paludisme en est un exemple avec un grand nombre d'antipaludiques efficaces ou obsolètes, souvent mal utilisés lorsqu'ils arrivent au chevet des populations concernées. C'est une des raisons pour laquelle il est devenu plus juste de renommer les pathologies tropicales par la terminologie « maladies négligées » (MN).

On désigne sous le vocable de maladies négligées, les maladies à majorité infectieuses et transmissibles pour lesquelles :

- il n'existe aucun traitement (ex. ulcère de Buruli) ;
- le traitement est ancien ou lié à des problèmes de toxicité et/ou d'administration (ex. trypanosomiase) ;

- le traitement existe mais les patients n'y ont pas accès (ex. les helminthiases).

Les MN sont placées dans deux catégories:

- les « Big Three », celles qui sont d'intérêt stratégique et politique (programmes de réduction de la pauvreté, tentatives de mondialisation de l'accès aux traitements), à savoir la tuberculose, le paludisme et VIH/Sida, avec diverses initiatives publiques et privées soutenues par l'Organisation Mondiale de la Santé (Fonds Mondial STP, Medicine for Malaria Venture, Global Alliance for TB Drug Development...);

- les autres « Most Neglected Diseases » (leishmaniose, trypanosomiase, bilharziose...) pour lesquelles il n'y a que peu d'initiatives en développement.

Nous n'aborderons pas ici le manque cruel d'outils diagnostics pour le dépistage de ces maladies ; quelques initiatives privées sont en cours, parmi lesquelles la fondation Find Diagnostics (2). Egalement, la problématique des patients négligés, qui demande une réflexion à la fois politique et une recherche opérationnelle en santé communautaire pour les populations en situation de ressources limitées ne sera pas développée, et nous concentrerons notre analyse sur la Recherche et Développement des nouvelles thérapies (R&D) contre les MN.

La R&D dans le domaine pharmaceutique concerne avant tout les maladies à forte prévalence dans les pays du Nord : sur 1393 nouvelles molécules mises au point entre 1975 et 1999, seulement 16 concernaient spécifiquement les maladies tropicales et la tuberculose (3).

Les maladies négligées par la recherche pharmaceutique concernent essentiellement les pays en développement. Elles touchent des centaines de millions de personnes. On estime à 350 millions la population mondiale exposée à la leishmaniose viscérale (Kala Azar), à plus de 100 millions en Amérique centrale et du sud celle exposée à la maladie de Chagas, et à plus de 60 millions en Afrique la population exposée au risque de la trypanosomiase (4).

COMMENT SE PORTE LA RECHERCHE ?

Recherche fondamentale : efficace avec peu de moyens, mais non valorisée

Le tableau I résume les résultats d'une recherche sur la base de données MEDLINE internationale, à partir des mots clés : malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis, Buruli Ulcer, Tuberculosis, HIV, depuis 1998. Nous voyons que le

Tableau 1 - Nombre d'articles référencés, par maladies et par années, dans le moteur de recherche MEDLINE, de 1998 à 2006.

Mots clés maladies	2006	2004	2002	2000	1998
Malaria	2 220	2 103	1 816	1 611	1 443
Tuberculosis	4 251	4 038	3 612	3 371	3 226
HIV	10 684	10 530	9 652	9 673	10 314
Leishmaniasis	638	567	544	445	469
Trypanosomiasis	167	191	194	185	158
Buruli ulcer	27	30	21	10	6

Tableau II - Liste des projets actifs développés par les PPP ou les industries des pays industrialisés en décembre 2004.

Maladies	Recherche	Choix de la molécule	Pré-clinique	Clinique	Enregistrement
Paludisme	4	12	4	11	1
Tuberculose	1	11	2	2	0
THA*	3	0	1	1	0
Leishmaniose	0	0	2	2	1
Dengue	3	0	0	0	0
Onchocercose	0	0	0	1	0

* Trypanosomiase humaine africaine

nombre de publications reflétant l'intérêt scientifique pour chaque maladie reste constant, avec une priorité stable pour le VIH/sida, la tuberculose, et le paludisme. Cette stabilité observée pour ces 3 maladies paraît paradoxale avec l'augmentation des fonds alloués aux « Big Three » et le nombre de discours politiques citant ces maladies depuis l'an 2000. Ce paradoxe peut s'expliquer par le fait que de nombreuses équipes de recherche utilisent certaines maladies infectieuses comme modèles de laboratoire permettant de réaliser des avancées importantes dans les domaines des mécanismes biochimiques ou de la biologie moléculaire, avancées qui peuvent alors être utilisées pour le développement de thérapies intéressantes des maladies économiquement rentables.

De nombreuses publications ont ouvert plusieurs voies vers la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. De nombreuses molécules sont testées chaque année avec succès sur des modèles *in vitro* ou *in vivo* par des équipes de recherche académique malgré des moyens financiers ridicules. Les chercheurs désireux d'obtenir des fonds leur permettant de démontrer l'intérêt pharmacologique de leurs découvertes sont très rapidement découragés par le désintérêt de leurs organismes de tutelle pour valoriser leur découverte. Ces institutions publiques savent que le meilleur moyen de valoriser la recherche fondamentale est de pousser leurs chercheurs à publier dans des revues internationales prestigieuses, rendant ainsi inexploitable leur découverte par le secteur privé axé au contraire sur la culture du secret et, à tort ou à raison, sur la propriété intellectuelle.

Recherche pharmaceutique : les géants des pays industrialisés laissent la place aux industries des pays en développement.

Face à l'indignation soulevée par le niveau de profits générés par les géants de la pharmacie et leur désintérêt pour la R&D contre les maladies infectieuses en général (et en dépit de l'émergence de nouvelles maladies transmissibles), chaque industrie pharmaceutique a ouvert un département d'accès aux soins pour les MN, et met en place des programmes d'accès aux médicaments qu'elle produit encore. Mais il est difficile d'imaginer comment un trust pharmaceutique, dirigé par un ensemble d'actionnaires, peut admettre en son sein et faire fonctionner à plein régime un département non rentable, ayant pour objectif maximum un retour sur investissement.

Pourtant, parmi les entreprises européennes, Sanofi Aventis, semble avoir pris dernièrement un tournant important sur l'orientation de son département « accès aux médi-

cament » en se rapprochant de l'OMS et assurant la pérennisation, à titre gratuit, de son unité de fabrication de mélar-soprol, un des rares médicaments contre la trypanosomiase humaine africaine, ayant de terribles effets secondaires, mais un des seuls pouvant traiter la phase méningo-encéphalique terminale de la maladie.

Plusieurs industriels ont relancé le développement de nouveaux produits, surtout des antipaludiques pour la raison économique citée plus haut, mais aucun ne s'est encore penché sur un nouveau trypanocide. Le tableau 2, résumant certaines informations tirées d'un rapport rédigé par le Welcome Trust (5), liste les projets de R&D en cours de l'industrie du Nord et de plusieurs PPP en 2004. La majorité des projets intéressent le paludisme et la tuberculose.

Seule une industrie de taille réduite, capable de se doter d'un personnel compétent mais à moindre coût, peut retirer un bénéfice substantiel de la commercialisation d'un médicament contre les MN les plus négligées : l'espoir se concrétise donc actuellement vers les industries des pays en développement tels le Brésil, la Malaisie, la Thaïlande, l'Inde, qui peuvent progresser grâce des coûts réduits de main d'œuvre spécialisée et à la mise en place de PPP leur apportant un transfert de technologie et une mise aux normes qualité.

LES PARTENARIATS PUBLICS-PRIVÉS (PPP)

L'exemple de DNDi (4)

La fondation DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative) a été créée en 2003 par Médecins Sans Frontières, qui a obtenu la participation de l'Institut Pasteur et de quatre organisations de recherche bio-médicale publiques du Brésil, d'Inde, de Malaisie et du Kenya, avec le soutien du programme OMS/TDR. L'idée est née à partir d'un groupe de travail ayant initié la mise en oeuvre en 1998 d'un Fonds de Solidarité Prioritaire du Ministère des Affaires Étrangères (FSP 97008500 « accès aux soins et développement de nouvelles thérapies pour lutter contre les maladies négligées »). Elle a été concrétisée ensuite par MSF à partir des fonds du prix Nobel de la Paix attribué à cette Fondation en 1999.

Sa mission est de concevoir et développer de nouveaux médicaments contre les maladies infectieuses affectant les populations les plus pauvres dans le monde.

DNDi ambitionne de développer dans les dix prochaines années entre 6 et 8 nouveaux médicaments contre la

trypanosomiase humaine africaine, la leishmaniose viscérale, la maladie de Chagas et le paludisme à partir d'un concept ambitieux : réunir les compétences de R&D internationales autour de projets à but non lucratif.

Par exemple, dès 2007, deux associations médicamenteuses antipaludiques à base d'artémisinine devraient être mises à la disposition des patients en Afrique et en Asie, permettant d'améliorer l'observance et de réduire significativement le coût des traitements (projet Fixed Artemisinin Combined Treatments, FACT, DNDi) (4). L'une de ces associations, développée à partir de l'Université de Bordeaux 2, sera fabriquée et distribuée par les laboratoires Sanofi-Aventis. Dans le cadre de ce projet, DNDi a été capable d'assurer la logistique et le soutien financier d'un partenariat regroupant des équipes de recherche et des industries de 6 pays différents (Malaisie, Thaïlande, Brésil, Grande Bretagne, France, Burkina Faso). Pour la première fois, des transferts de technologie des pays en développement vers les pays industrialisés ont été opérés, la Malaisie partageant ses compétences analytiques avec la France et le Brésil.

Le budget annuel de fonctionnement du DNDi est estimé à 25 millions d'euros pour permettre l'élaboration de 6 à 8 nouveaux médicaments en 10 ans (hors contributions des partenaires et soutien des fondateurs). La question principale est de savoir qui acceptera de financer cette fondation à perte directe et profits indirects (fonds publics nationaux et internationaux; fonds privés issus des fondations spécialisées dans la recherche et la santé, des entreprises privées ou de grands donateurs individuels ; membres fondateurs du DNDi, grand public ?).

La réussite de la fondation DNDi et d'autres PPP (Global TB, ...) tient à leur capacité à mobiliser les chercheurs des grands instituts internationaux, à valoriser leurs travaux et transférer rapidement leurs découvertes vers la voie du médicament. Ils doivent s'appuyer sur une volonté politique des pays développés, mais travailler également avec les pays concernés sur les modalités de distribution et d'usage rationnel des médicaments produits. La Grande Bretagne et la France ont accepté de soutenir la fondation DNDi, mais les fonds restent pour l'instant insuffisants pour mener à terme les projets initiés, surtout au niveau des études cliniques.

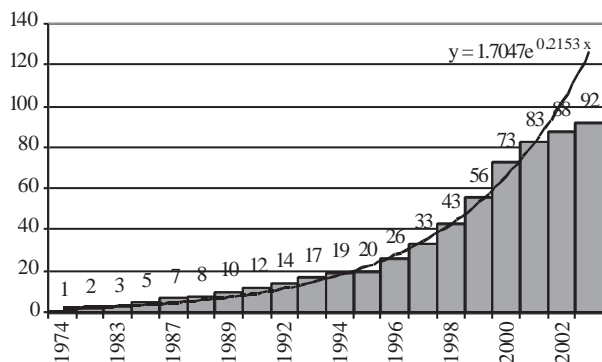


Figure 1 - Evolution des PPP entre 1974 et 2004 (d'après Roy Widdus, IPPPH).

Quel est l'avenir des PPP ?

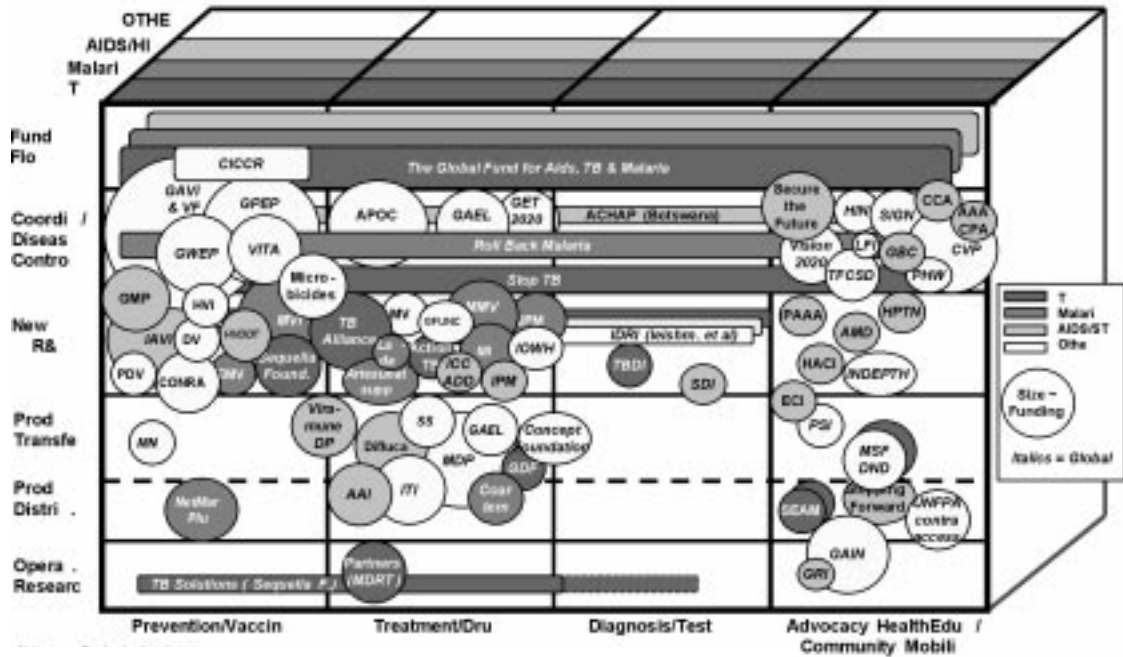
L'association Initiative on Public Private Partnerships for Health (IPPPH) a recensé 92 PPP en 2004, et propose une courbe exponentielle de leur augmentation dans le temps (Fig. 1) (6). A l'heure actuelle, de nombreux partenariats cités en 2003 ont disparu faute de ressources financières ou de bonne gestion des projets. L'espoir est que leur investissement R&D permette à un nouveau PPP avec un nouvel industriel qui reprenne le flambeau. Il est peu probable que l'expansion des PPP poursuive sa courbe exponentielle, mais plutôt se stabilise en quantité, les nouveaux prenant la place des précédents. D'autre part, au fur et à mesure du développement pharmaceutique, la non viabilité de nombreux projets se précise et les PPP ayant misé sur un seul produit disparaissent de ce fait avec leur molécule. Enfin, quelle que soit la maladie concernée, le médicament reste avant tout un produit de consommation très attractif (le marché des contrefaçons des antipaludiques en est la preuve). Respecter les intérêts économiques et ceux de chaque partenaire, au départ sensibilisé par une voie humanitaire mais ayant également l'obligation de faire fonctionner son établissement, est une tâche très difficile pour le coordinateur ; l'implosion de plusieurs partenariats est de ce fait inévitable.

Le tableau de Giorgio Roscigno, Directeur de la Fondation Finds Diagnostics représente la galaxie des PPP en 2005 (Fig. 2). Cette représentation illustre bien cette mouvance désordonnée dans les projets et les actions. Cette explosion à vocation humanitaire ne peut être canalisée à moyen terme que par le développement d'une économie du médicament basée sur les priorités sanitaires internationales, mais également sur la mise en place d'une distribution sécurisée des médicaments et sur un accès aux soins des populations les plus pauvres de la planète ; sinon, pourquoi fabriquer des médicaments qui resteraient dans les containers des douanes des pays endémiques ?

LA RECHERCHE CLINIQUE

Carences face à l'arrivée des thérapies résultant des nouveaux programmes de R&D pour les maladies négligées, et abandon des maladies les plus négligées

Le cas de la tuberculose (7) : selon la GATB, dans les dix années à venir, neuf nouvelles molécules anti-tuberculeuses devraient entrer en phase clinique; le début des phases II sera échelonné entre 2005 et 2007. Or, en admettant que toutes arrivent à passer les phases cliniques sans encombres, et en imaginant qu'il faut, en moyenne, compter quelques 300 patients en phase II et 1600 en phase III pour chaque molécule, il faudra avoir recruté d'ici à 2011 quelques 17100 patients dans des centres situés essentiellement en pays en développement (Afrique, Asie, pays de l'Est) pour des études menées selon les normes ICH. Ces études demandent d'énormes efforts sur le plan de l'organisation, du suivi et de la documentation, et sont à présent l'apanage d'un nombre restreint de centres d'études cliniques en pays endémiques, nombre insuffisant pour satis-



Note : Funding levels preliminary
 Source : BCG Analysis, Bill & Melinda Gates Foundation Website, IPPPHdatabase, Partnership websites

Figure 2 - La valse des PPP (d'après Giorgio Roscigno, fondation Finds Diagnostics).

faire cette demande croissante. La mise en place d'autres structures exige d'importants moyens et du temps. Il ne s'agit pas uniquement de former du personnel, mais de mettre en place des modes de fonctionnement et des structures convenablement équipées pour répondre aux critères actuels. On chiffre désormais ces investissements à plusieurs centaines de milliers d'euros, voir des millions pour les études vaccinales, sans oublier que ces structures, une fois activées, doivent être maintenues pour rentabiliser les investissements.

La situation est, à bien des égards, paradoxale. Pour la première fois plusieurs molécules anti tuberculeuses sont en développement, mais le nombre de centres d'investigation clinique aux normes internationales est largement insuffisant. Les centres cliniques étant rares, les coûts de mise en place élevés, on ne sera pas étonné de voir les institutions (privées ou publiques) en compétition pour les sites cliniques, et, une fois les investissements réalisés, un rapport d'exclusivité se produire.

Ne serait-il pas plus judicieux que les différents acteurs (agences chargées de développer les produits, autorités réglementaires et centres d'essais cliniques) collaborent afin de réaliser un réseau de sites répondants aux normes, permettant ainsi aux chercheurs de ces pays de pouvoir établir leurs propres priorités et lignes de recherche ? Cette tâche incombe t-elle à l'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership), partenariat créé entre 14 pays pour relancer la recherche clinique pour le SIDA, paludisme, et tuberculose (8) ?

Et les maladies les plus négligées : au lieu de les oublier, pourquoi ne pas les incorporer dans les programmes existant ?

C'est au niveau de la recherche clinique que les différences de priorité entre les maladies négligées est la plus criante : d'abord le VIH/sida, puis le paludisme, enfin la tuberculose ; les Big Three, comme le dénomment si bien Peter J. Hotez *et Coll* (9). En effet, les efforts de recherche clinique et de programmes d'accès aux médicaments sont actuellement exclusivement concentrés sur ces trois maladies pour cause d'impact économique (et également, il ne faut pas l'oublier, car le VIH/sida et la tuberculose nous touchent directement).

Molyneux *et Coll* (10), au lieu de se plaindre de l'oubli total des autres maladies, proposent une solution simple qui mérite d'être mentionnée ici : l'utilisation systématique, en Afrique subsaharienne, d'une combinaison thérapeutique composée de 4 principes actifs commercialisés ou sous forme de dons; ivermectine, albendazole, azithromycine, et praziquantel. Le coût de ce traitement unique systématique serait de 0.40 US\$ et pourrait traiter 7 maladies négligées : ascarirose, trichiurose, filariose lymphatique, onchocercose, schistosomiase, trachome, dracunculose. L'impact sur les ectoparasites responsables de maladies plus bénignes mais contagieuses comme la teigne, serait également notable, ainsi que la réduction de certaines maladies respiratoires aiguës si fréquentes chez les enfants. En plus, l'impact immunologique du traitement anti-helminthique, rapporté par plusieurs études, permettrait aux individus de mieux réagir face aux 3

maladies prioritaires. L'idée de l'intégration de cette association de traitements dans les programmes existant d'accès aux médicaments pour la lutte contre le VIH, paludisme, et tuberculose doit être approfondie et devrait faire l'objet d'études cliniques multicentriques prioritaires.

Qui fixe les priorités : toujours ceux qui disposent des fonds et pas toujours en écoutant ceux qui ont la connaissance pour les utiliser de manière rationnelle

Par exemple : si l'OMS peut faire des recommandations, elle dispose de très peu de moyens pour imposer une action. Par contre, Bill et Melinda Gates sont capables d'imposer leurs programmes via leur fondation puisqu'ils les financent directement, d'où une rapidité dans l'action..

Concernant la recherche publique, les pouvoirs publics pourraient jouer un rôle important. Malheureusement, en France, 4 ministères sont concernés par le problème des pathologies tropicales : les ministères de la recherche, de la Santé, de l'industrie, et des Affaires Etrangères. Avec le soutien d'un parlementaire, nous avons tenté en 2003 de contacter chaque ministre concerné pour lancer, en France, un projet de valorisation industrielle des travaux de recherche pour les maladies négligées. Nous avons alors pu observer un match de tennis à 4, chaque ministère louant l'action et se renvoyant la responsabilité sans qu'aucune réponse claire ne soit proposée ; résultat de ce manque de concertation : match nul.

Pourtant, dans le cadre de la préparation du G8, la France a plaidé pour que la R&D sur les maladies négligées soit encouragée. Compte tenu des multiples aspects de cette question, la France a suggéré la mise en place d'un groupe de travail des pays du G8 chargé de faire des propositions concrètes pour un prochain sommet. Mais, cette idée n'a pas été retenue en raison de réticences américaines (les USA s'en remettent aux mécanismes existants au Nord ou aux lois du marché).

D'autres pays se sont engagés pour le soutien de la Recherche et du Développement sur les maladies négligées. Au niveau européen, il faut citer à nouveau le programme EDTCP de l'Union Européenne, qui finance depuis 2004 plusieurs partenariats cliniques, et les initiatives de la Grande-Bretagne pour la création d'un Forum pour le financement de la recherche sur la santé dans les pays en développement. L'Union Européenne pourrait en effet jouer un rôle capital dans la coordination des pays européens. Malheureusement, l'expérience que nous avons de la gestion de projets de recherche financés par l'Europe est cruelle de lenteur causée par les modalités et les retards de financement de l'action et de tracasseries administratives. « L'urgence d'une nation n'est pas à l'échelle d'une vie humaine », et l'Europe a d'autres préoccupations.

L'espoir repose donc sur les organisations non gouvernementales et Fondations, qui ont décidé de considérer la vie humaine comme une priorité. Ces structures sont capables de jouer à la fois le rôle de sensibilisation et de planification de l'action, fixant les priorités de R&D en fonction de cri-

tères parfois discutables, mais ayant le mérite d'être discutés, tous étant orientés vers l'amélioration de la prise en charge des soins.

RECOMMANDATIONS

- La proposition française faite au dernier sommet du G8 appelle explicitement à un renforcement de la recherche pour la mise au point de médicaments efficaces, sûrs et d'un prix abordable contre les maladies négligées qui touchent les pays en développement. L'adhésion des autres pays membres à cette proposition est essentielle à la relance internationale de la R&D pour lutter contre les MN.

- La recherche clinique doit être encouragée dans les pays en développement en respectant les règles internationales d'éthique, et la recherche fondamentale dans les pays industrialisés par des mécanismes d'incitation appropriés pour l'industrie pharmaceutique. Le partenariat public-privé doit également être développé à cet effet et le développement pharmaceutique doit continuer dans des pays comme l'Inde ou le Brésil via des partenariats internationaux. Deux actions spécifiques sont proposées : (i) l'élaboration d'un cadre technique et juridique pour faciliter l'identification des molécules actives et (ii) la prise en compte par les agences de réglementation de la notion de bénéfices-risques associée aux maladies infectieuses pour alléger les contraintes liées au développement pré-clinique des traitements de courte durée de ces maladies.

- En France, la recherche sur les maladies tropicales est multicéphale: Institut Pasteur, INSERM, CNRS, IRD, Equipes d'Accueil universitaires. Ces institutions fonctionnent le plus souvent sur la base de programmes internes, et manquent de transversalité. D'excellents projets sont développés, dans tous les domaines de recherche intéressant les maladies tropicales, mais la plupart d'entre eux avortent par manque de transfert des compétences, surtout ceux consacrés à la découverte de nouvelles molécules. Une solution serait de mettre en place un laboratoire transversal de l'innovation technologique pour les maladies négligées, qui devrait être dépendant du Ministère de l'Enseignement et de la Recherche. Son objectif principal serait d'identifier des travaux innovants sur les MN, dans tous les centres de recherche française, étendu aux pays africains et asiatiques francophones, de les valoriser par une approche pré-clinique, et de les conduire vers des organismes et bailleurs de fonds capables d'entreprendre un développement industriel.

CONCLUSION

La situation a évolué depuis 1995. La naissance et l'expansion des PPP a permis de relancer la R&D pharmaceutique à partir de priorités exclusivement basées sur des problèmes de santé internationale. Les industriels ont du suivre le mouvement, et nous avons à présent un ensemble cohérent pour le développement pharmaceutique. Par contre, le fossé entre la recherche fondamentale et le déve-

loppement pharmaceutique est toujours d'actualité, et nous avons besoin de ponter des structures de valorisation assurant un transfert des produits de la recherche vers l'industrie.

Les autres problèmes majeurs posés par l'implémentation des nouvelles stratégies de traitement résultent de la lenteur et du manque de coordination dans l'action. La R&D est indissociable des programmes d'introduction de nouvelles thérapies et de la mise en place de systèmes de santé fonctionnels permettant au médicament d'arriver au lit du patient et d'être administré correctement.

L'exemple des pays ayant choisi la combinaison artésunate-amodiaquine comme traitement du paludisme en première intention est à ce point de vue remarquable. Suivant les recommandations de l'OMS, en 2001, de changer rapidement la monothérapie par les bi-thérapies basées sur les dérivés de l'artémisinine (ACT), plusieurs pays ont adopté l'artésunate-amodiaquine avant même que des formulations adaptées soient disponibles, avec pour résultats : peu d'artésunate - amodiaquine disponible en combi, pas de combinaison fixe (deux principes actifs dans un même comprimé) ni de formulations pédiatriques. Les combinaisons en spécialités ou génériques séparées sont disponibles, mais ont comme résultat une mauvaise observance (trop de comprimés à prendre et utilisation déviée en monothérapie). En 2006, l'OMS recommande le retrait des monothérapies à base d'artésunate, sans proposer de combinaisons fixes artésunate-amodiaquine et avec pour résultat la mise sur le marché par des microindustries pharmaceutiques asiatiques ou indiennes de combinaisons fixes de mauvaise qualité produites en développement accéléré (aussi dangereuses que les médicaments contrefaits), alors que nous avons entrepris, en 2002, le développement d'une combinaison fixe artésunate amodiaquine sous la direction de DNDi, projet repris par Sanofi-Aventis en avril 2005. Mais les priorités de développement restent réduites et aucune accélération des procédures de la part de l'OMS,

des agences règlementaires, ou des pays concernés ne voit le jour.

Le train des décideurs internationaux précède toujours en gare d'arrivée le train des marchandises transportant les outils permettant l'implémentation de leurs décisions. Il est grand temps de mélanger les wagons ■

Remerciements • Merci à Jean Loup Rey pour ses conseils dans la rédaction de cet article, et à tous les participants du forum e-med pour leurs arguments et pour faire vivre la discipline du médicament dans les pays en développement.

RÉFÉRENCES

- 1 - MILLET P - TropiVal® : les enseignements d'une tentative de valorisation de la recherche publique pour le développement de nouvelles thérapies contre les maladies tropicales. *Med Trop* 2004 ; **64** : 441-3.
- 2 - site internet www.finddiagnostics.org
- 3 - TROUILLER P, OLLIARO P, TORREELE E *et Coll* - Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public health policy failure. *Lancet* 2002 ; 359 : 2188-94.
- 4 - site internet www.dndi.org
- 5 - MORAN M, ROPARS AL, GUZMAN J *et Coll* - The new landscape of neglected diseases drug development, ed. Wellcome Trust, Septembre 2005. Disponible sur site internet : www.wellcome.ac.uk/assets/wtx/026592.pdf
- 6 - site internet www.ippph.org
- 7 - OLLIARO P, MILLET P - Essais cliniques et maladies négligées: du pain sur la planche. *Med Mal Infect* 2006 ; **36** : 12-5.
- 8 - site internet www.edctp.org
- 9 - HOTEZ PJ, MOLYNEUX DH, FENWICK A *et Coll* - Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Medicine* 2006 ; **3** : 576-84.
- 10 - MOLYNEUX DH, HOTEZ PJ, FENWICK A - Rapid Impact interventions: how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med* 2005 ; **2** : 1064-70.