

Congrès Congrès Congrès

MALADIES NÉGLIGÉES ET INNOVATION INDIGENTE

J.L. REY

• Chargé de projets ESTHER (Paris) « Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau ».
• E-mail : jean-loup.rey@esther.fr •

Med Trop 2004; 64 : 23-25

Au cours des années 1970 la médecine a cru triompher des maladies infectieuses. Malheureusement, la décennie suivante a vu les maladies infectieuses émerger ou « ré-émerger ». Parallèlement l'industrie pharmaceutique s'est transformée avec une concentration et une internationalisation des firmes. La capitalisation boursière de l'industrie pharmaceutique a provoqué une modification de sa manière de fonctionner, caractérisée par des prises de décision au niveau du conseil d'administration et non plus du directeur médical, poste qui disparaît. Les coûts de mise sur le marché des médicaments ont triplé pour des raisons technologiques et surtout sécuritaires. La conjugaison de ces deux facteurs a entraîné une raréfaction de la recherche et développement (R-D) pour toutes les maladies dont le retour sur investissements est soit faible soit de courte durée, ce qui est le cas de tous les anti-infectieux en général et de ceux destinés aux maladies tropicales en particulier (1).

Pour ces raisons, ces années marqueront sûrement un tournant dans l'histoire de la thérapeutique et de la santé internationale.

Médicaments indigents

Par analogie avec les médicaments orphelins destinés aux maladies rares, le terme de médicaments indigents se rapporte aux traitements des maladies qui ne sont pas financièrement intéressants pour l'industrie pharmaceutique parce que les malades ne sont pas solvables, avec un faible pouvoir d'achat et sans couverture médicale, en fait tous les malades des pays en développement (PED).

Ces médicaments se trouvent dans la même situation que les médicaments orphelins qui ne sont pas rentables pour l'industrie parce que s'adressant à un marché réduit, les patients atteints de maladies rares.

Pour la trypanosomose humaine africaine (THA), l'arsenic utilisé à la fin du 19^e siècle est toujours d'actualité, il en est de même des diamidines. Il a fallu le hasard pour envisager plus récemment l'éflornithine (produit anticancéreux), les imidazolés (déjà envisagés dans les années 60) ou le Bérénil[®] utilisé chez l'animal depuis les années 50. Ce hasard est facétieux puisque après son abandon comme anti-cancéreux puis comme anti-THA après quelques essais (2000 malades traités au total), l'éflornithine est à nouveau disponible grâce à son activité comme dépilatoire.

L'ancienneté des traitements et le déficit constaté depuis 20 ans sont retrouvés pour toutes les maladies tropicales. Pour la maladie de Chagas le benznidazole date de 1981, pour les leishmanioses les antimonies datent de 1948 et l'amphotéricine de 1962, pour les filarioses la suramine date de 1926, la di-éthyl-carbamazine de 1947 et l'ivermectine de 1989, pour les nématodes le levamisole, le thiabendazole et le mébendazole de 1966-68, le pyrantel de 1973 et l'albendazole de 1987, pour les cestodes et schistosomes le métriphonate de 1972, le praziquantel et l'oxamniquine de 1980-81.

Quant au paludisme, la quinine découverte vers 1650 est toujours utilisée, la dapsonne existe depuis 1943, les quinoléines depuis 1945, le proguanil depuis 1948. Les seuls progrès « récents » datent de la guerre du Vietnam (1973-5) avec la découverte par la recherche militaire de la méfloquine et

de l'halofantrine et, plus récemment, avec la rédécouverte de produits issus de la pharmacopée chinoise ancienne : pipéraquline, dérivés de l'artémisine et de la pyronaridine.

De plus, il faut noter que ivermectine, praziquantel, thiabendazole sont des produits vétérinaires et que le métriphonate est un insecticide.

L'ivermectine est un exemple révélateur, ce produit utilisé en grande quantité par la médecine vétérinaire est largement rentabilisé. Le laboratoire a financé une AMM pour l'onchocercose, puis pour la filariose et il a fallu la pression des associations pour qu'il finance l'AMM pour la gale et il faudra attendre pour avoir une AMM destinée aux nombreuses autres indications du produit ou de ses dérivés. La pentamidine est aussi un bel exemple. Ce produit, utilisé dans la THA depuis les années 1950, était aussi le seul produit utilisable dans les pneumocystoses au début de l'épidémie de sida, il était d'utilisation libre mais peu accessible. Le laboratoire a modifié le sel, pour le rendre plus disponible, l'a remis sur le marché avec une nouvelle AMM et un prix multiplié par six.

Innovations en panne

Pour les maladies négligées les développements actuels sont rares. Sont étudiées diverses associations, de nouvelles formulations, de nouveaux dérivés d'anciens produits, mais pas de véritables innovations.

Au niveau mondial et global les innovations thérapeutiques sont rares malgré le grand nombre de produits mis sur le marché chaque année. Les comparaisons des innovations (Tableau I) concernant les maladies tro-

Tableau I - Innovation et maladies négligées.

Périodes	Produits nouveaux	Indice d'innovation	Médicaments Essentiels (OMS)	Maladies négligées
1975-79	248	0,339	2	0
1980-84	256	0,308	16	6
1985-89	277	0,278	8	4
1990-94	280	0,314	4	1
1995-99	332	0,324	7	5
Total	1393		37*	16**
Moyenne	279	0,313	7	3

* soit 2,65% ** soit 1,15%

picales par rapport à l'ensemble des médicaments innovants sont révélatrices d'un déficit dramatique (2).

Quelles solutions ?

Les initiatives privées

L'organisation non gouvernementale Médecins sans frontières a créé, avec l'argent du prix Nobel qui lui a été décerné en 1999, l'initiative DND (*Drug for neglected diseases*; « Des médicaments pour les maladies négligées ») qui s'est transformée en fondation, regroupant secteurs privé et public, réunissant MSF, instituts de recherche (Pasteur et O. Cruz), ministère de la santé (Thaïlande), OMS. Cette fondation a déjà permis des dons de médicaments, une sécurisation de stocks de médicaments contre la THA et des nouveaux programmes de R-D (3).

Des partenariats public/privé avec des fondations ont permis de renforcer la R-D pour le paludisme et les vaccins avec les fondations Gatt, Ford, Rockefeller.

Le terme « médicament pour maladies négligées » remplace maintenant le terme précédent de « médicament indigent ».

L'aide bilatérale

Les aides bilatérales peuvent et doivent intervenir même si pour une telle action la visibilité est relative. La France avait mis en oeuvre un fonds de solidarité prioritaire (ancien FAC) sur les médicaments indigents, « fonds » qui a précédé l'initiative DND mais est resté modeste et ne sera sans doute pas poursuivi.

L'Europe commence à prévoir des fonds sur cette problématique.

Les autorités des PED

Le rôle des institutions du sud doit être renforcé, mais la volonté politique et les moyens manquent. L'arrivée du sida entraîne pourtant certains pays dans cette voie comme au Brésil.

Il importe néanmoins de travailler mieux ensemble dans la définition des priorités de R-D. La recherche dans les pays du sud est dépendante de celle des pays du nord même dans le choix des orientations de recherche, ce qui devrait changer. D'autant plus qu'une complémentarité est évidente ; la recherche appliquée ne peut se faire qu'au sud pour les maladies concernées.

Les institutions internationales

L'OMS avait créé il y a 30 ans, avec le fonds des Nations-Unies pour le développement, le programme spécial pour les maladies tropicales (TDR), ce programme qui a toujours hésité entre recherche fondamentale et recherche appliquée sans pouvoir assumer les deux, présente aujourd'hui un bilan mitigé avec quelques avancées dans le domaine du paludisme.

Pourtant le rôle d'une autorité indépendante est primordiale, le partenariat public/privé étant trop dépendant financièrement des structures privées pharmaceutiques (laboratoires et fon-

dations Welcome, Glaxo, Aventis, Sanofi, etc..).

De plus, les aides bilatérales sont loin de se décider selon les besoins des pays. D'après les rapports annuels de la Banque Mondiale, quatre maladies sont responsables de 75% des décès (enfants et adultes) dans les PED - diarrhées, infections respiratoires aiguës, paludisme et sida - ces 4 maladies ne sont qu'au 6^e; 7^e; 4^e et 1^e rang pour le montant des aides totales. Une instance indépendante devrait pouvoir inciter des aides mieux orientées.

La communauté internationale

Le sida pour lequel, avec raison, les moyens financiers sont élevés même s'ils restent insuffisants, présente une problématique voisine et des actions communes doivent être entreprises. En effet, 80% ou plus, des malades sida des PED ne pourront pas être traités par antirétroviraux (ARV) avant plusieurs années. Malgré les ARV, un certain nombre de malades fera des infections opportunistes (IO). Ces deux groupes de malades devront être traités par des médicaments spécifiques.

Or, les malades sida du nord traités par ARV, ne font plus d'IO, la R-D pour ces infections a été arrêtée faute d'inclusion dans les essais. La pharmacopée contre ces IO est très réduite et en cours d'usure ; les résistances au cotrimoxazole, premier médicament disponible, se multiplient.

Heureusement, la tuberculose va bénéficier du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme mais pas les autres IO, qui sont absentes de tous les grands programmes de traitement actuels.

Pour les autres IO, des plaidoyers communs devraient être envisagés car, d'une part la problématique fonda-

Tableau II - Infections parasitaires opportunistes et sida (Guide "Delfraissy" France 2002)

Pneumocyste	cotrimoxazole, pentamidine, atovaquone, dapsonne, triméthexate
Toxoplasme	pyriméthamine, sulfadiazine, clindamycine
Cryptocoque	ampho B (liposome), fluconazole, flucytosine
Candida	nystatine, miconazole, kétoconazole, itraconazole
Leishmanies	glucantime, ampho B (liposome), paromomycine
Cryptosporidies	paromomycine, nitazoxamide
Isosporidies	cotrimoxazole, ciprofloxacine, pyriméthamine
Microsporidies	albendazole, fumagilline
Amibes	métronidazole, albendazole,
Anguillules	thiabendazole, ivermectine

mentale est identique à celle des maladies négligées et d'autre part, le traitement de ces IO fait appel au moins pour moitié à des molécules identiques à celles utilisables dans les maladies tropicales négligées. Le tableau II montre les correspondances existantes pour les parasitoses, la situation est voisine pour les maladies bactériennes et virales.

Enfin la communauté internationale doit s'atteler à une modification des législations à l'image de ce qui s'est fait aux USA, au Japon et en Europe pour les maladies orphelines. Pour ces maladies (prévalence < 5 p. mille) des règlements ont été mis en place pour alléger les taxes et charges, prolonger la durée des brevets et les renforcer.

Ces règlements qui datent de 1983 pour les USA, de 1993 pour le Japon et de 2001 pour l'Europe ont eu des résultats très positifs. Il est possible d'imaginer une législation qui inciterait la R-D dans ce domaine, avec un fonds international permettant de compenser les risques et pertes de bénéfice pour les laboratoires qui mettraient sur le marché de nouvelles molécules sans restriction de droits commerciaux et intellectuels. Ce fonds pourrait être alimenté par une taxe sur les ventes internationales des médicaments ou sur le tabac (4).

Il faut avoir conscience que, plus égoïstement, cette dérive de l'industrie pharmaceutique risque de nous concerner. D'une part, le déficit en innovation

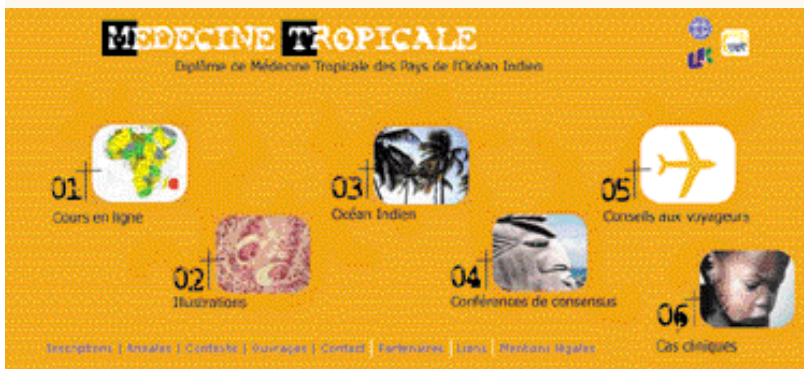
est global et peut avoir des répercussions sur notre avenir (5). D'autre part, concrètement les choix et orientations de R-D des grandes firmes font que la recherche sur les antibiotiques devient rare car le retour sur investissements est « trop » court, la durée de vie d'un antibiotique étant limitée, et que la recherche sur les leucémies et cancers est timide car le retour sur investissements est aléatoire.

Soyons utopiques ! Il est possible d'imaginer que chaque lecteur possédant des actions pharmaceutiques ou connaissant quelqu'un qui en possède, fasse pression sur les conseils d'administration des firmes pharmaceutiques pour modifier ces stratégies de pure rentabilité boursière ■

REFERENCES

- 1 - TROUILLER P – Recherche et développement pharmaceutique en matière de maladies transmissibles dans la zone tropicale. *Santé* 1996 ; **6** : 299-307.
 - 2 - TROUILLER P, OLLIARO P, TORREELE E *et Coll* – Drug development for neglected diseases : a deficient market and a public-health failure. *Lancet* 2002 ; **359** : 2188-2194.
 - 3 - MSF - Access to essential medicines – Fatal imbalance. 2001 Geneva in www.msf.org or www.accessmed-msf.org
 - 4 - VELASQUEZ G – Les médicaments, un bien public mondial ? Manières de voir. *Le Monde diplomatique* **73** : 67-71
 - 5 - TROUILLER P, CHEVALLIER-BRILLOIT C - Diffusion et accès à l'innovation médicale dans les pays en voie de développement ; une bataille perdue ? *Sève* 2004 ; **2** : (à paraître).
- Voir également le site remed@remed.org et son forum e-med

www.medecinetropicale.com



Google en entrant le mot-clé *médecine tropicale*) et occupant un espace pédagogique encore trop vide, la page d'accueil très claire distribue 6 chapitres : les cours en ligne qui peuvent être téléchargés librement, des illustrations regroupées sur sept thèmes, un espace Océan indien ouvert aux communications de la Section locale de la Société de pathologie exotique, ainsi qu'aux auteurs de publications médicales ou scientifiques ayant trait à l'Océan indien, des conférences de consensus (au nombre de 10) avec les dernières réactualisations concernant notamment les recommandations sanitaires aux voyageurs et la prise en charge du paludisme, des conseils aux voyageurs (sept fiches ont été rédigées par les auteurs du site autour des déplacements dans l'Océan Indien ou pour des missions humanitaires (les liens vers les sites dédiés à ces conseils sont également présents), enfin un dernier chapitre présente 68 cas cliniques de pathologies tropicales: les pathologies tropicales présentés ne se limitent pas à l'Océan Indien (avec de nouveaux cas régulièrement mis en ligne).

Les annales des contrôles de connaissances du Diplôme sont également en ligne et les animateurs du site sont facilement joignables :

ba-gauzere@medecinetropicale.com

pierre.aubry@medecinetropicale.com

C'est un site très richement illustré et pédagogique que nous proposons le Professeur Pierre Aubry (Professeur de médecine tropicale du Service de santé des armées -E.R.-) et le Docteur Bernard-Alex Gaüzère (Praticien hospitalier – réanimation) au C.H.D. de Saint-Denis à La Réunion dans le cadre du Diplôme d'université de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien, mis en place par le Professeur Michel Le Bras (Université de Bordeaux 2) en 1998, à la suite du 5^e Congrès international francophone de médecine tropicale tenu à l'île Maurice.

Ce Diplôme poursuit trois objectifs :

- promouvoir l'enseignement de la médecine tropicale dans l'Océan Indien et, plus largement, dans tous les pays francophones ;
- assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de maladies tropicales ;
- promouvoir le conseil aux voyageurs.

Très bien référencé (en deuxième position sur le moteur

J.-M. MILLELIRI