

Chroniques bioéthiques (9)

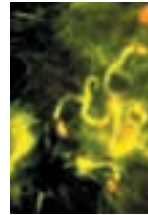
La nouvelle guerre des mondes

Hervé Chneiweiss

On cite souvent la fameuse phrase d'André Malraux : « Le XXI^e siècle sera spirituel ou ne sera pas » ; peut-être faut-il envisager de la paraphraser en disant que le XXI^e siècle humain sera anti-infectieux, ou ne sera pas... humain.

Les pandémies virales émergentes font évidemment la une de l'actualité, avec les exemples récents du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) ou de la grippe aviaire. Ce serait un peu vite oublier les bonnes vieilles bactéries. En effet, on assiste simultanément à une croissance rapide des résistances bactériennes aux antibiotiques et à la raréfaction de la découverte de nouvelles molécules capables de les combattre, sans parler des vaccins sans cesse promis et retardés : ainsi, 60 % des infections nosocomiales caractérisées dans les hôpitaux américains sont résistantes à la méticilline, apparue en 1980, et 25 % à la vancomycine, apparue en 1988. Sur un peu plus de 500 produits proches de recevoir une autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, 6 seulement concernent les maladies infectieuses, tous dérivés de molécules existantes [1]. Plus inquiétant encore, seules deux nouvelles classes d'antibiotiques, l'oxazolidinone et la daptomycine, ont reçu une autorisation de délivrance au cours des 20 dernières années. C'est peu pour la deuxième cause de mortalité tous pays confondus, et troisième cause de mortalité dans les pays développés. La convergence de problèmes économiques et scientifiques explique ce phénomène mondialisé.

Le domaine des médicaments anti-infectieux illustre à merveille les limites du marché lorsqu'il s'agit de répondre à une demande qui, si elle est essentielle, est peu profitable, surtout pour une industrie habituée aux forts rendements. Le modèle actuellement dominant des *blockbusters*, ces produits qui fournissent un chiffre d'affaires (CA) annuel supérieur à 1 milliard de dollars, oriente les grands groupes pharmaceutiques vers les maladies chroniques des pays développés : arthrose et maladies rhumatismales, obésité et maladies du métabolisme... En comparaison, les infections présentent tous les défauts dont le pire, versant CA, est que le traitement les guérit ! Pour compenser la faible durée de prescription, la compagnie cherchera une molécule à spectre d'activité large, susceptible de couvrir une population plus importante. Cependant, revers de la médaille, plus le spectre est large, plus la résistance apparaît rapidement, diminuant d'autant la durée de vie du médicament. De plus, et nous l'avons expérimenté en France avec la campagne de la Caisse nationale d'assurance-maladie « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* », les médecins du monde entier sont incités à limiter l'usage des antibiotiques pour tenter de contenir les



Inserm U.114,
Collège de France,
11, place Marcellin Berthelot,
75231 Paris Cedex 05, France.

hervé.chneiweiss@college-de-france.fr

résistances, et donc à limiter la taille du marché. Une limitation qui ne concerne, hélas, que l'homme, car on constate en parallèle une croissance du marché vétérinaire qui représente à présent la moitié du CA du secteur : porcs, volailles ou poissons reçoivent désormais une quantité importante d'antibiotiques dans leur alimentation. Pour maintenir la rentabilité des élevages, les coûts de traitement doivent rester faibles, ce qui crée un nouveau cercle vicieux d'inflation de leur usage, et crée en conséquence un nouveau secteur d'émergence des résistances. Comme s'il n'y suffisait déjà pas, un autre effet pervers s'ajoute au tableau : l'inadaptation de la réglementation des essais cliniques aux problèmes spécifiques des résistances. De façon générale, un nouveau médicament doit toujours être comparé aux médicaments existants, et, dans le cas spécifique des anti-infectieux, prouver qu'il est d'efficacité au moins égale. Si les caractéristiques générales de résistance *in vitro* suffisent à inclure un patient dans un essai, les exigences des Agences en terme de méthodologie constituent un frein non négligeable. Il existe pourtant des niches étroites de prescription dans lesquelles la réalisation d'essais ouverts, menés auprès d'une plus faible population de malades ayant une infection bien spécifique, permettrait de mettre en évidence le bénéfice potentiel d'un nouvel antibiotique à moindre coût, limitant d'autant l'investissement financier du laboratoire ayant développé la molécule. L'acceptation par les Agences de renoncer, dans certains cas, à exiger de grandes études randomisées, multicentriques et internationales au profit de ce type d'essais cliniques restreints pourrait-elle inciter les laboratoires pharmaceutiques à ré-investir dans la recherche de nouveaux antibiotiques ?

Un autre effet paradoxal et pernicieux du retrait de l'industrie du secteur des antibiotiques est une paupérisation de la recherche académique dans ce domaine, les étudiants ne trouvant plus de débouchés, et les laboratoires plus de financements complémentaires. Il en résulte un réel risque de perte d'attractivité du domaine scientifique, et par là-même de perte de savoir-faire. Le constat final est clair : le système classique du brevet comme moteur de l'innovation conduit à une impasse dans le domaine des médicaments anti-infectieux, bride la recherche et prive une large



part de l'humanité d'un accès aux médicaments essentiels. Les besoins réels et urgents des populations ne sont pas satisfaits, les prix des médicaments flambent, contribuant à l'inflation des coûts de la santé au Nord, tandis qu'ils interdisent ces mêmes soins aux pays du Sud. Ce constat a conduit six pays (Brésil, Chine, Nigéria, Russie, Thaïlande et Ukraine), qui représentent près du tiers de l'humanité, à s'unir en juillet 2004 à Bangkok lors de la 15^e Conférence internationale sur le sida pour ignorer les brevets en ce domaine. Mais, plus généralement, la question se pose de sortir d'une logique qui oppose l'innovation à l'accès pour tous. Au même moment, des laboratoires académiques avancent à pas de géants, portés par la vague de la chimie combinatoire et de la post-génomique. Cependant, ils ne sont ni des *biotechs* ni des *big pharma*s, et ne sont pas préparés à transformer leurs *hits* en *leads*, et leurs *leads* en médicaments prêts à être délivrés. Un chaînon manque : une structure capable de convertir leurs idées en produits, d'organiser des essais cliniques et de mettre à la disposition des pays qui les nécessitent les fruits de cette R & D, une sorte de « laboratoire pharmaceutique à but non lucratif ». Une initiative française, la DNDi (*Drugs for neglected disease initiative*) [2], portée par un ancien cadre dirigeant d'une grande entreprise de la pharmacie, Yves Champey, a été créée à l'initiative de Médecins sans frontières (MSF), de l'Institut Pasteur, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de la Fondation Oswaldo Cruz (Brésil), du ministère de la Santé malaisien et de l'*Indian council for medical research*. La DNDi prévoit d'investir 250 millions de dollars sur douze ans, pour développer 6 à 7 médicaments capables de combattre la maladie du sommeil, la leishmaniose et la maladie de Chagas, trois maladies mortelles qui menacent 350 millions de personnes chaque année. Pour augmenter ses chances de réussite à court et moyen termes, la DNDi développera des médicaments à partir de composés existants, mais financera et coordonnera également des recherches pour identifier de nouvelles molécules et les développer en médicaments. Un an à peine après sa création, la DNDi a lancé un premier essai clinique, sur le paludisme, et en prépare 7 autres. L'argent étant le nerf de la guerre ici comme ailleurs, comment financer de telles initiatives ? On connaît le parcours difficile du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, créé en 2001 à la suite du procès de Johannesburg opposant 49 grands laboratoires pharmaceutiques à l'Afrique du Sud. Beaucoup d'argent fut promis. Cette création fut accompagnée d'une généreuse déclaration lors du sommet de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) à Doha, à l'été 2001, reconnaissant : « Le droit de protéger la santé publique et promouvoir l'accès aux médicaments pour tous ». Un nouvel accord de l'OMC à Genève le 30 août 2003 permettait l'extension du champ des licences obligatoires et autorisait ainsi tout pays, pour des raisons majeures de santé publique, à passer outre les droits de propriété intellectuelle pour produire ou importer des génériques. Mais la complexité du mécanisme administratif, par exemple l'identification spécifique et individualisée de chaque comprimé produit, rend impossible l'application de cet accord en pratique. Et cela correspond bien à une attitude résolue de

l'administration américaine, comme en témoignent les déboires d'un essai international de lutte contre le sida.

De fait, l'essai clinique SMART (*strategies for management of anti-retroviral therapy*) offre un exemple ubuesque de recherches retardées par l'interférence brevets/réglementation. Cet essai de 120 millions de dollars du NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), département des NIH (*National Institutes of Health*) dédié aux maladies allergiques et infectieuses, doit évaluer auprès de 6 000 patients atteints du sida s'il est préférable de commencer le traitement précocement, et de façon agressive, ou s'il est préférable d'attendre l'effondrement des défenses immunitaires. Certains des patients devant être inclus résident en Amérique latine (Argentine, Brésil ou Pérou) ou en Thaïlande, et sont traités avec des médicaments génériques non approuvés par la FDA, une administration qui appartient, comme les NIH, au département fédéral américain de la Santé. Or, une circulaire, datant du début 2004, indique qu'aucun crédit fédéral issu du « plan d'urgence présidentiel pour le traitement du sida » ne doit être utilisé pour l'achat de génériques non approuvés par la FDA, la sécurité des malades et le souhait louable d'un même standard de qualité pour tous étant bien entendu invoqués. Cette attitude a profondément choqué nombre de scientifiques et médecins du domaine, conduisant à une mobilisation générale. En conséquence, lors de sa dernière réunion à l'automne 2004, le comité scientifique des programmes de recherche clinique sur le SIDA (CPCRA) a assoupli la position du NIH concernant SMART en autorisant les génériques, après un examen pays par pays, sur la base d'un dossier d'agrément par les autorités de régulation sanitaire du pays concerné. Le premier pays où pourront être ainsi utilisés les génériques sera le Brésil. Ce compromis ne règle qu'une partie des problèmes et l'étude SMART a déjà plus d'un an de retard sur ses prévisions initiales.

Terminons toutefois sur une note optimiste et constructive. Une idée, proposée par un groupe d'organisations non gouvernementales réunies à Genève fin octobre 2004, suggère la création d'une contribution internationale fondée sur un pourcentage du produit intérieur brut (PIB) de chaque pays, qui permettrait ainsi à tous, y compris aux plus pauvres, de contribuer à l'effort collectif. Chacun contribuant, les promoteurs du projet expliquent que chacun aurait alors le droit de participer à la définition des objectifs prioritaires des investissements réalisés par ce nouveau Fonds. Les promoteurs insistent sur le fait qu'un tel programme replacerait la recherche et la coopération publique/privé au premier rang, au contraire de la démarche *marketing* aujourd'hui dominante. Encore un champ de bataille pour une nouvelle guerre des mondes ! ♦

The new worldwar

RÉFÉRENCES

1. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1279-86.
2. <http://www.dndi.org/>

TIRÉS À PART

H. Chneiweiss