

ENTRETIEN AVEC BERNARD PÉCOUL

«NOUS LUTTONS CONTRE DES MALADIES NÉGLIGÉES»

À travers sa fondation, Bernard Pécoul développe des traitements contre des affections qui touchent en nombre les populations défavorisées mais intéressent peu l'industrie pharmaceutique, telles que la maladie du sommeil ou la leishmaniose.

Propos recueillis par **Hervé Cabibbo** et **Sophie Coisne**

SON PARCOURS

1983 Bernard Pécoul est docteur en médecine à l'université de Clermont-Ferrand.

1983-1986 Coordinateur médical pour Médecins sans frontières (MSF).

1987 Master en santé publique à l'université Tulane, aux États-Unis.

1988-1991 Cofondateur d'Epicentre, unité de MSF.

1991-1998 Directeur de MSF France.

2003 Fondateur et directeur de la fondation Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi).

La Recherche Lors de la création de la fondation Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) en 2003, vous prévoyiez de mettre sur le marché six à huit traitements contre des maladies «négligées» en dix ans. Où en êtes-vous ?

Bernard Pécoul Nous avons mis au point sept nouveaux traitements : deux contre le paludisme, deux contre la leishmaniose (*), un contre la maladie du sommeil, ainsi que deux traitements à destination des enfants, contre la maladie de Chagas, équivalent sud-américain de la maladie du sommeil, et la double infection sida/tuberculose. 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. Abandonné depuis des années, ce développement ne demandait qu'à être repris pour les transformer en médicaments disponibles : c'est ce que nous avons fait. Ces deux dernières années, nous avons élaboré un plan très ambitieux, qui a pour objectif de 16 à 18 traitements d'ici à 2023 pour 10 maladies. Nous lançons par exemple des projets de développement pour l'hépatite C, les filarioses (*) ou le mycétome (*).

Les maladies «négligées» sont-elles des maladies rares ?

Loin de là ! Elles touchent des populations importantes. Si l'on rajoute la tuberculose à celles que je viens de citer – paludisme, maladie du sommeil, leishmaniose ou encore maladie de

Chagas –, 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'expression 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. Nous avons réalisé une nouvelle analyse fin 2012 qui a confirmé ce déséquilibre, même si nous constatons quelques améliorations. Notre action commence à porter ses fruits.

Ces maladies ont-elles toujours été délaissées ?

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 mélar-soprol contre la maladie du sommeil, le nifurtimox 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.

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

Parce que ces traitements 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 1 patient sur 20. Ce traitement, c'est le mélarsozol. Utilisé contre la maladie du sommeil, il est à base d'arsenic. Un autre médicament contre cette maladie, l'eflornithine, nécessite quatre perfusions par jour pendant deux semaines. Le kit à acheminer pour traiter un malade pèse 20 kg, alors que les patients vivent souvent en zone rurale.

Comment est née DNDi ?

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 terme.

En quoi consistent ces stratégies ?

Notre stratégie à court terme consiste à avoir rapidement des traitements « acceptables », qui permettent d'améliorer 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. En 2010, nous avons lancé NECT, un traitement contre la maladie du sommeil qui 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. Ainsi, 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. Le traitement, baptisé ASAQ, se résume à la prise d'un seul comprimé par jour pendant trois jours pour les enfants et de deux pour les adultes... contre



vingt-quatre auparavant. Depuis 2008, pas moins de 437 millions de traitements ASAQ ont été distribués ! Un autre traitement contre le paludisme, ASMQ, diffusé notamment au Brésil et au Cambodge, simplifie la posologie à la prise d'un ou deux comprimés par jour pendant trois jours.

Aucun de ces médicaments n'est donc entièrement nouveau...

Non, car cela prend du temps. Mais la mise au point de médicaments innovants reste notre objectif à long terme et nous travaillons aujourd'hui sur de nouvelles entités chimiques. Par exemple, nous sommes en train de finaliser les études cliniques de phase III du fexinidazole, un médicament très prometteur pour lutter contre la maladie du sommeil. Il s'agit d'un traitement oral qui consiste en une prise par jour pendant dix jours. C'est une toute nouvelle molécule qui permettra de prendre en charge tous les malades atteints de la maladie du sommeil au niveau d'une structure de santé périphérique, sans sophistication dans la délivrance du ●●

(*) **La leishmaniose** est une affection cutanée ou viscérale transmise par la piqûre de certains insectes.

(*) **Les filarioses** sont des parasitoses tropicales provoquées par des vers.

(*) **Le mycétome**, ou pied de Madura, est une infection cutanée chronique d'origine fongique ou bactérienne qui provoque des déformations des membres.

●●● traitement. Autre exemple, le SCYX-7158, un produit contre la maladie du sommeil, que nous avons développé en collaboration avec le laboratoire de biotechnologie Anacor. Il vient d'une nouvelle classe thérapeutique dans laquelle il n'y a pas eu de médicaments jusqu'à maintenant: les oxaboroles. L'originalité, c'est que c'est un produit qui va être donné en dose unique contre la maladie du sommeil. L'étude clinique vient tout juste de débuter chez les malades. Dès le lancement de DNDi, nous avons monté, pour chaque maladie prioritaire, des consortiums afin de transformer des molécules sélectionnées chez les industriels en candidats médicaments pouvant être testés. Nous avons aujourd'hui trois consortiums en place. Un réseau asiatique au sens très large entre des partenaires australiens, coréens et chinois. Un autre entre des partenaires européens et nord-américains. Et un troisième plus récent entre des partenaires européens et sud-américains. Nous optimisons ainsi notre «criblage» de molécules.

Quand les industriels interviennent-ils ?

Au moment du développement et de la production. Le traitement ASAQ contre le paludisme, par exemple, a été créé grâce à un partenariat entre l'université de Bordeaux, un industriel français, Ellipse 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 de produire ce traitement à grande échelle, de l'homologuer dans les pays où il est nécessaire, et de le distribuer à prix coûtant. Sanofi a produit 5 millions de traitements en 2008, 43 en 2010, 102 en 2011. Au total, 437 millions de médicaments ont été écoulés de 2007 à 2015.

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

Une meilleure image assurément, car ce projet, animé par une équipe très motivée, est populaire en interne comme en externe. Sanofi a renforcé un site industriel emblématique au Maroc en le consacrant à la production de la combinaison antipaludique, ce qui a amélioré ses relations avec le continent tout entier. 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. Sanofi a beaucoup investi dans ce projet, et a joué vraiment le jeu dans la partie production et distribution. Ils n'ont pas perdu d'argent ni fait d'énormes bénéfices. En toute logique, nous les avons choisis comme partenaires naturels sur le fexinidazole.

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 ?

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. Nous souhaitons garder notre indépendance vis-à-vis de ces partenaires afin de pouvoir exercer des pressions, poursuivre nos objectifs à but non lucratif 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 puisse rapporter de l'argent.

Que demandez-vous aux industriels ?

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

▼ L'association Médecins sans frontières organise des opérations de communication pour réclamer l'accès aux médicaments pour tous, comme ici en Allemagne en 2007.



coûtant de 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 vingtaine d'industriels pharmaceutiques. Depuis un an et demi, nous avons également conçu un nouvel outil pour accélérer la sélection de molécules : le « drug booster ». Il consiste à mettre en commun les librairies de molécules de plusieurs compagnies avec leur accord. Cela nous permet de disposer d'une diversité chimique beaucoup plus grande, donc d'accélérer la sélection de molécules. Évidemment, un produit qui serait le fruit de ce consortium ne serait plus lié à une seule société pharmaceutique. Les industriels ont accepté cette règle du jeu.

Une fois ces librairies disponibles, comment procédez-vous ?

Prenons l'exemple de l'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 tous les nitroimidazoles existants, à travers la littérature scientifique, les brevets, dans les laboratoires académiques et privés. Nous en avons trouvé 650. Chacun a été testé *in vitro* et *in vivo* afin de trouver les plus efficaces et les mieux tolérés chez l'animal. Puis le plus intéressant d'entre eux, le fexinidazole, a commencé à être testé chez des volontaires sains à Paris. 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 s'est engagé avec nous pour le développer.

Comment DNDi est-elle financée ?

Médecins sans frontières a investi 25 millions d'euros au départ, rejoint par les gouvernements britannique, français, espagnol, néerlandais et par quelques fondations comme la Fondation Bill & Melinda Gates (qui participe à notre finance-

« Nous réclamons aux industriels l'accès aux molécules que l'on sait pouvoir être efficaces »

ment à hauteur de 20% environ). Au plus fort de la crise économique en 2010, et contre toute attente, tous ont renouvelé leur engagement, à l'exception de l'Espagne. Les gouvernements américain, allemand et japonais nous ont rejoints et nous commençons à avoir des soutiens de fondations sud-américaines. Cette diversification nous permet d'être un peu plus solides sur nos bases. Nous avons aujourd'hui réussi à sécuriser plus de 400 millions d'euros sur des besoins estimés à 650 millions sur vingt ans (de 2003 à 2023).

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

C'est plus facile aujourd'hui que ça ne l'était il y a cinq ou six ans – pour deux raisons. D'abord, en janvier 2012, il y a eu la déclaration de Londres qui a réuni des organisations non gouvernementales, des fondations et une douzaine d'entreprises pharmaceutiques autour de la thématique de l'approvisionnement en médicaments des pays les plus vulnérables. Ensuite, nous avons élargi notre « portefeuille » à des maladies plus médiatiques, comme le sida pédiatrique, l'hépatite C et, plus récemment, le phénomène des antibiorésistances. Des affections qui touchent aussi les pays plus riches. Cela illustre bien notre évolution : nous sommes partis des maladies négligées pour glisser progressivement vers les populations négligées. Nous avons élargi le concept en quelque sorte. Nous ne sommes plus exclusivement dans les pays en voie de développement.

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

Sans doute l'efficacité de notre modèle : en moins de douze ans, nous avons pu développer et mettre à disposition des malades sept nouveaux traitements avec des coûts de recherche et développement qui n'ont rien à voir avec ceux de l'industrie. Nous avons des produits en phase de développement, dont le plus emblématique est le fexinidazole. Nous avons bon espoir qu'il soit disponible pour les malades dans les douze mois qui viennent. ■

Pour en savoir plus

■ www.who.int/topics/tropical_diseases/factsheets/neglected/fr

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

■ www.dndi.org
Le site officiel de DNDi.