

Molécules hybrides

pour de nouveaux médicaments :

mythe ou réalité ?

1 L'industrie pharmaceutique : une pénurie de nouveaux médicaments ?

1.1. Bilan

L'époque actuelle est difficile pour l'innovation dans le domaine du médicament, dans un environnement de plus en plus contraignant chaque année. Précaution, anxiété, tout devient dangereux... Les médicaments sont, comme beaucoup d'autres produits, victimes de ce changement de mentalité. Cela a un impact sur l'aspect économique de l'industrie pharmaceutique : le développement de médicaments est de plus en plus onéreux. De plus, l'opinion publique pense que l'accès au médicament doit être gratuit, rendant difficile une augmentation des prix, y compris pour les médicaments innovants (*Figure 1*). Par ailleurs, le délai qui sépare le brevet et la mise sur le marché étant devenu très long, les coûts de Recherche et Développement ont donc explosé,

comme le montre la flèche en bleu, *Figure 2*. La flèche en rouge indique la diminution du nombre de médicaments recevant chaque année une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Le coût de la mise sur le marché d'un nouveau médicament se compte désormais en milliards de dollars : 10 % de ce coût global est dédié à la recherche, 15 % aux essais précliniques, et 55 % sont utilisés pour les essais cliniques.

Sur le diagramme de la *Figure 2*, la tendance actuelle de sortie de nouvelles molécules est illustrée par la flèche rouge et l'augmentation du



Figure 1

Les médicaments ont un prix pour l'industrie pharmaceutique, mais aussi pour le public.

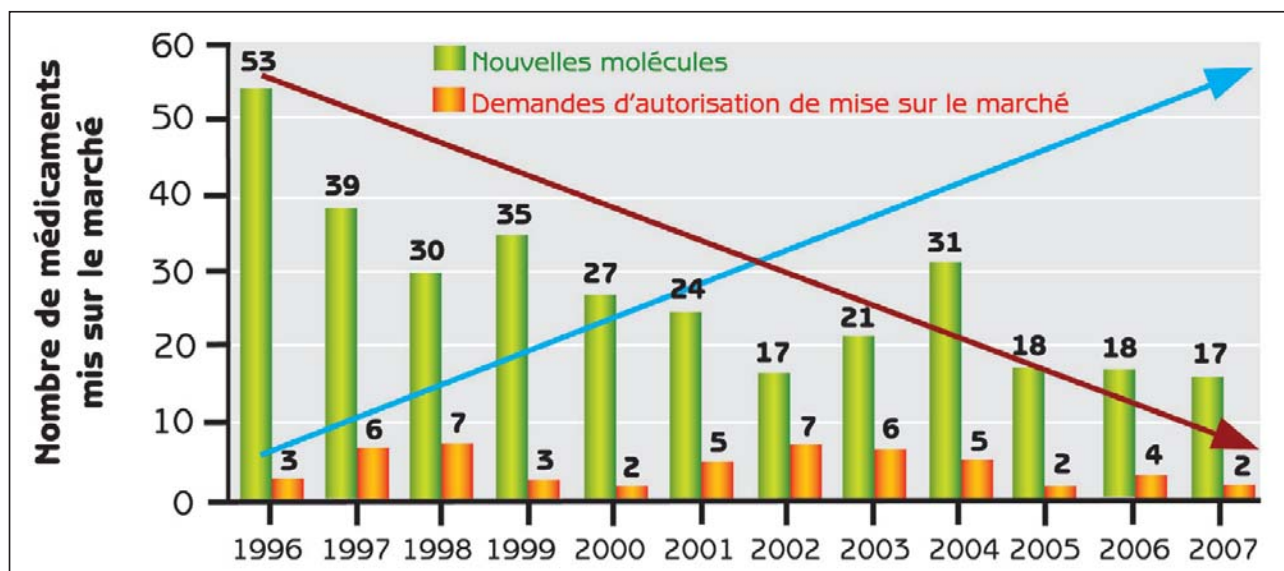
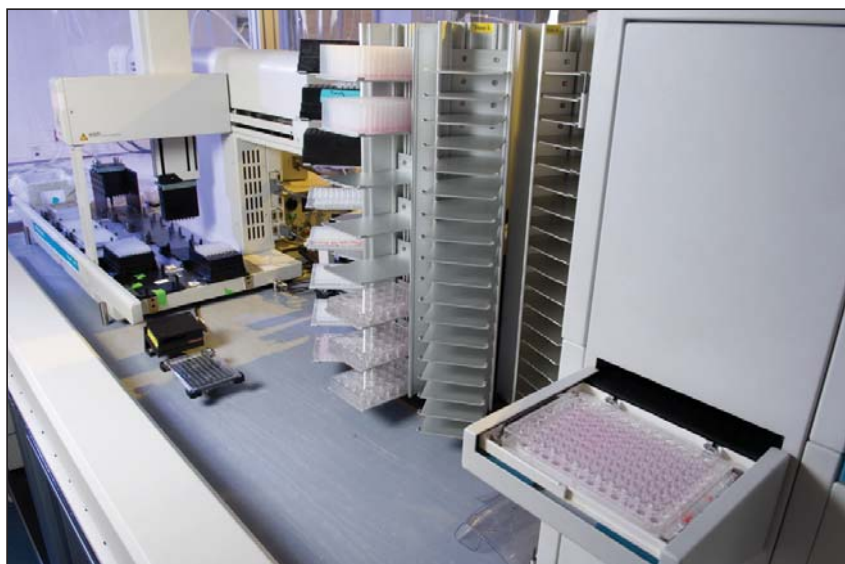


Figure 2

Nombre de molécules recevant une autorisation de la FDA de mise sur le marché américain entre 1996 et 2007. On voit en rouge la tendance actuelle de sortie de nouvelles molécules, et en bleu l'allure de l'augmentation du prix des différents médicaments. Si l'on fait une extrapolation simpliste, dès 2020, il ne restera que deux molécules à recevoir une autorisation, avec un coût de développement qui serait de 4-5 milliards de dollars ! Il s'agirait alors d'une crise sans précédent pour l'industrie pharmaceutique, qui peut difficilement survivre sur ce modèle économique.

Figure 3

Le criblage à haut débit est réalisé par des robots capables d'évaluer l'activité biologique de milliers de molécules.



prix des différents médicaments par la flèche bleue. Si l'on fait une extrapolation simpliste, dès 2020 il ne resterait que trois-quatre molécules industrialisées, dont le coût de développement serait de 4-5 milliards. Il s'agirait alors d'une crise sans précédent pour l'industrie pharmaceutique qui ne peut donc vraisemblablement pas survivre avec ce modèle économique.

1.2. Perspectives

Passons en revue quelques-unes des voies possibles pour éviter cette situation de blocage et améliorer la créativité, en espérant que la durée de vie des brevets soit augmentée, afin d'assurer

un retour sur investissement raisonnable.

1.2.1. Utiliser les méthodes de la génomique

L'une des réponses à ce problème a été d'utiliser les nouvelles voies offertes par la **génomique**, ainsi que les diverses méthodes qui lui sont liées (**protéomique**, etc.). Cette voie, associée aux méthodes de criblage à haut débit (présentées dans le **chapitre de J.-P. Maffrand**), ne s'est pas avérée aussi concluante que prévu, comme le montre l'exemple de l'entreprise GlaxoSmithKline (GSK), dans sa recherche de nouvelles cibles pour des antibactériens capables de lutter contre les bactéries multirésistantes. Après sept ans de recherche de nouvelles cibles, cette grande entreprise n'a obtenu aucun résultat tangible, alors que plus de 300 000 à 500 000 molécules avaient été testées, au cours de plusieurs campagnes de criblage sur de nouvelles cibles potentielles (**Figure 3**) ! Cette démarche a été abandonnée, et GSK s'est tournée vers les vaccins...

1.2.2. Le retour aux produits naturels

Une autre tendance dans les recherches de médicaments

est de revenir aux produits naturels. La Nature offre une très grande diversité de structures chimiques très différentes les unes des autres (**Figures 4 et 5 et voir le chapitre de F. Albericio, paragraphe 2.1**), et qui peuvent servir de sources d'inspiration pour des synthèses de nouveaux médicaments « bio-inspirés » (rappelons-nous de la « chimie d'après le vivant », évoquée dans le **chapitre de D. Mansuy**). Effet, les structures des molécules actives que produisent micro-organismes, plantes, animaux, terrestres ou marins, nous fournissent des bases moléculaires pharmacologiquement intéressantes (les « **pharmacophores** »), qui peuvent nous servir de modèles pour concevoir de nouveaux principes actifs.

1.2.3. Approfondir les nouvelles possibilités de recherches

La méthode dite « **reverse chemical genetics** », ou génétique chimique inverse (**voir le paragraphe 2.2. du chapitre de J.-P. Maffrand**), consiste à identifier des molécules capables de réguler l'expression de gènes de manière très spécifique. En fait, des observations faites chez l'animal ou chez les premiers patients conduisent parfois à faire de la « *reverse chemical genetics* » sans le savoir ! C'est alors l'occasion de découvrir une propriété inattendue pour une molécule créée pour un autre usage thérapeutique. Rappelons l'exemple de la découverte du Viagra®, primitivement développée pour soigner les affections cardiaques. Cela souligne l'importance de la

phase d'observation clinique, au moment du développement des molécules.

Par ailleurs, on assiste au développement des **méthodes de calculs modernes et prédictives**, grâce à un accès facile aux calculateurs puissants.

Enfin, la **chimie combinatoire dynamique**, abordée dans le **paragraphe 4.2.3 du chapitre de F. Dardel**, fournit un autre exemple de ces nouvelles approches pour la recherche de pharmacophores non conventionnels : on prend en considération l'auto-assemblage de « synthons » (parties de molécules réactives) au niveau de la cible biologique (protéine, enzyme). Cette méthode a été récemment développée par le prix Nobel de chimie Jean-Marie Lehn et ses collaborateurs.

1.2.4. L'extension du recours aux biomolécules ?

Depuis une dizaine d'années, les « **biomolécules** » – molécules, et surtout macromolécules naturellement présentes dans les systèmes vivants (**Figure 6**) – sont



Figure 4

Forêt tropicale du massif de l'Aoupinié sur la côte Est de la Nouvelle-Calédonie. Des recherches ont lieu pour trouver de nouvelles molécules aux vertus thérapeutiques à partir de plantes.

Figure 5

Éponge Axinelle, « Axinella sp. », en milieu naturel en Bretagne, source potentielle de molécules bioactives.



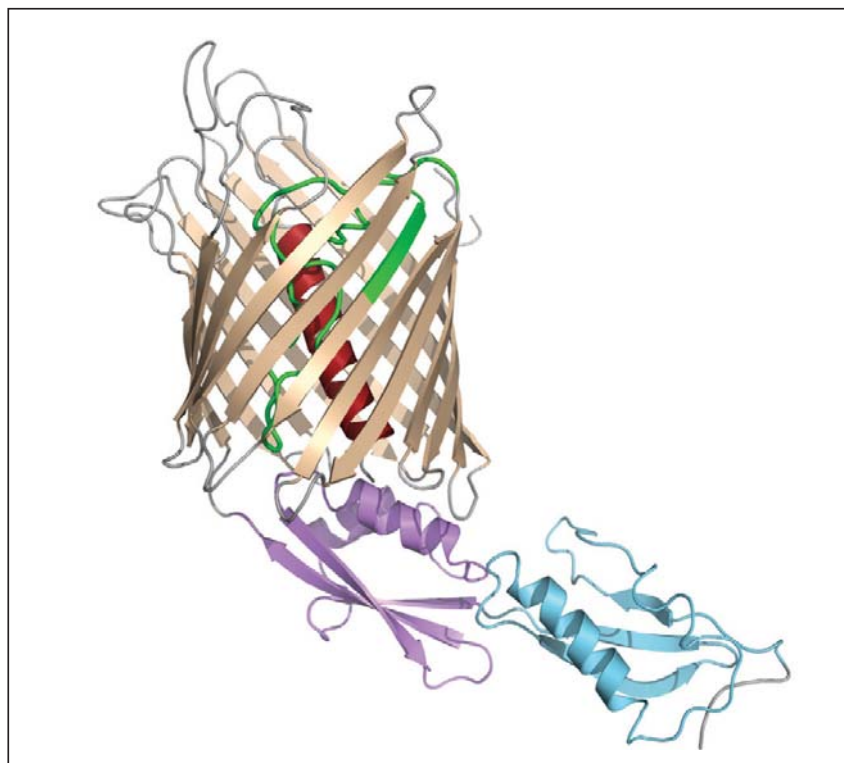


Figure 6

Protéines, lipides, glucides... ces biomolécules peuvent devenir des outils thérapeutiques efficaces.

considérées comme représentant l'essentiel de l'avenir des nouveaux outils thérapeutiques. Par opposition, les « petites molécules » faites par les chimistes constituent des médicaments symbolisant l'innovation thérapeutique du xx^e siècle, alors que le xxi^e siècle serait celui des biomolécules, telles que des vaccins ou des anticorps. La biopharmacie serait-elle alors la seule solution ?

La vraie question est donc la suivante : « y aura-t-il basculement ou pas vers les biomolécules ? » En fait, il est plus vraisemblable que le développement de ces macromolécules biologiques comme agents thérapeutiques se fera au fur et à mesure de l'apparition de leurs nouvelles indications. Il n'y aura pas de basculement brutal, et cela pour plusieurs raisons. Les vaccins seront de plus en plus efficaces, car on aura des **anti-corps monoclonaux** de plus

en plus spécifiques, grâce aux progrès de la recherche. Mais cette spécificité a des limites, comme le montre l'utilisation de l'**Avastine®**, qui peut provoquer des nécroses de tissus très loin des zones d'application de la thérapie (au niveau des parois nasales, par exemple). Certains pays ne remboursent plus ce médicament, bien qu'il constitue l'un des nouveaux traitements anticancéreux les plus efficaces, mais avec une spécificité qu'il reste à améliorer.

Actuellement, 80 % du marché du médicament sont encore constitués par les petites molécules synthétisées chimiquement. Ce ratio va très certainement être réduit, mais cela se fera progressivement, pour atteindre un équilibre qu'il est difficile de prévoir actuellement. En effet, il ne faut pas négliger un point très sensible : le coût élevé des biopharmaceutiques, en comparaison de celui des molécules issues de la chimie.

1.2.5. Les limites scientifiques dues aux possibilités de la recherche

La chimie est-elle dépassée ? A-t-elle atteint la limite de ses possibilités ? Il n'en est rien : les limites ont toujours été repoussées, et elles le seront encore. En effet, il suffit de regarder le nombre de molécules que l'on peut créer avec douze atomes (en combinant C, H, O et N), en utilisant les méthodes de synthèse chimique connues : il existe dans ces conditions 26 millions de possibilités (**Figure 7**). Or, seulement 63 000 sont connues et synthétisées actuellement, soit

moins de 0,3 % du nombre de molécules potentielles. Cela montre bien que la chimie préparative est loin d'avoir atteint ses limites ; les futures générations de chimistes ont de vastes espaces devant eux ! Certains espaces ont bien sûr été plus développés que d'autres, mais il en reste énormément à découvrir...

2 Une voie vers de nouveaux médicaments : les molécules hybrides

2.1. Pourquoi faire des molécules hybrides ?

Le choix de cette voie est lié en fait aux travaux effectués avec mon équipe de recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS à Toulouse au cours des années 1985-1995, sur le mécanisme d'action de différents médicaments, et en particulier de celui d'un anticancéreux, la bléomycine.

La bléomycine est un exemple très remarquable de molécule hybride. Produite par une bactérie, *Streptomyces verticillus*, elle se compose de trois parties. Une première partie de la molécule est utile à l'interaction avec sa cible thérapeutique qui est l'ADN ; une seconde, faite de sucres, est responsable de la pénétration dans les organismes, et une troisième est impliquée dans la création de complexes avec des ions métalliques à activité d'oxydo-réduction comme le fer. Son activité dépend donc de trois facteurs : son interaction avec l'ADN, sa distribution, et sa capacité à **chélater** des ions métalliques. Ces

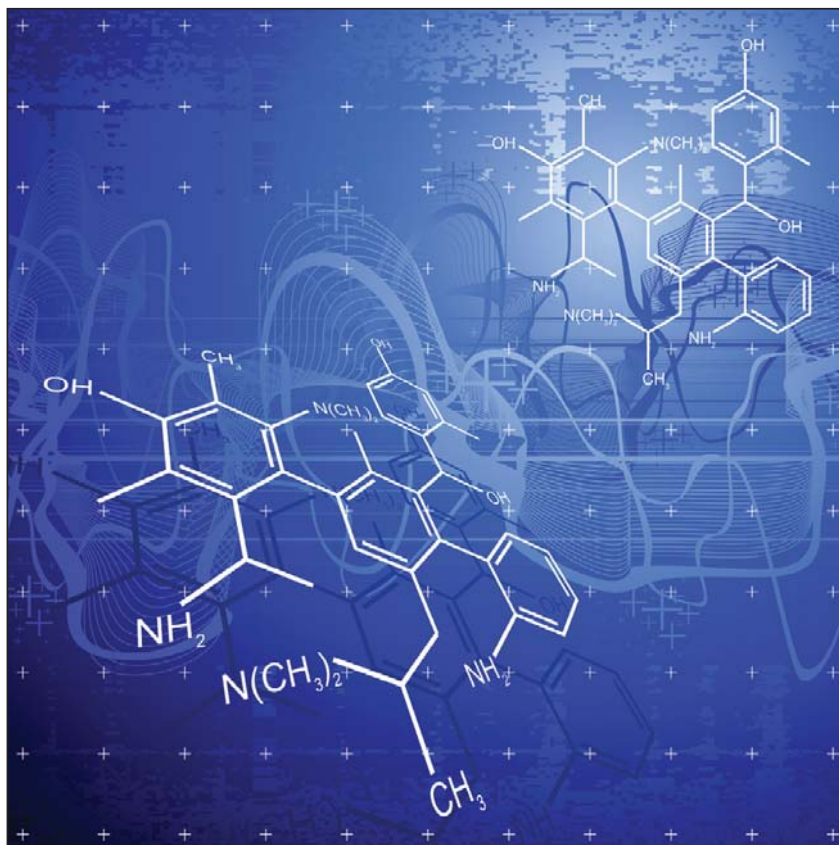


Figure 7

Combien de médicaments potentiels dans les millions de molécules pouvant être synthétisées par les chimistes ?

trois activités vont provoquer une double coupure sur l'ADN de cellules tumorales, origine de l'action anticancéreuse de ce médicament.

Jusqu'en 1990, les chimistes n'étaient peu ou pas entrés dans la stratégie des molécules hybrides, qui constitue donc un champ de travail important avec de larges perspectives d'évolution.

2.2. Les molécules hybrides : fonctionnement et intérêt

Il est évident que deux pharmacophores (qui rappelons-le sont les parties pharmacologiquement actives d'une molécule) sont toujours plus efficaces qu'un seul face à un agent pathogène (**Figure 8**). De très nombreuses maladies sont en effet traitées maintenant par des polytraitements : les polychimiothérapies, qui associent plusieurs molécules

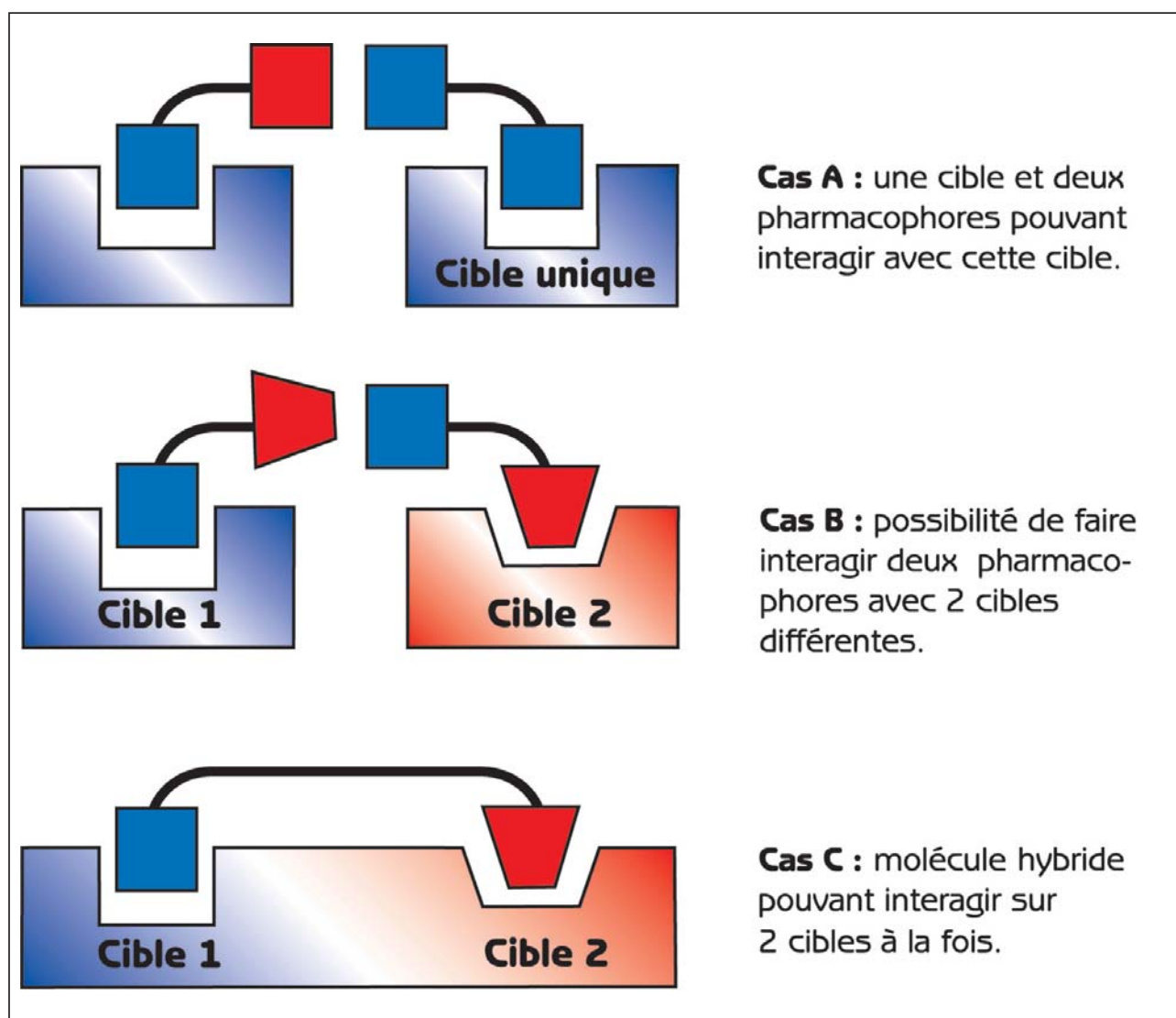
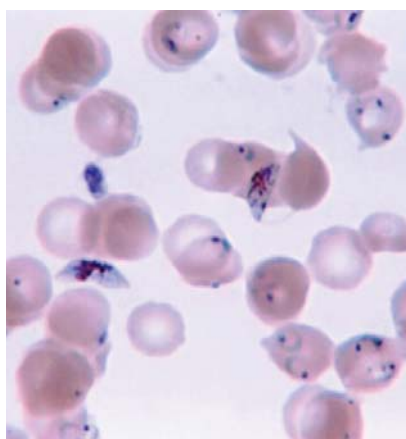


Figure 8

Schéma du mécanisme d'action d'une molécule hybride.

Figure 9

Plasmodium falciparum, agent responsable du paludisme.



actives. La trithérapie anti-VIH en est un exemple récent, mais n'oublions pas la lutte efficace dans les années 1950 contre le bacille de la tuberculose avec l'association rimifon-streptomycine. De plus, pour les traitements contre les bactéries ou contre les parasites responsables du paludisme, les monothérapies conduisent à l'apparition de souches de pathogènes résistantes à la molécule utilisée (souche de *Plasmodium falciparum*, résistantes à la chloroquine).

2.3. Les traitements contre le paludisme

Quatre agents infectieux, *Plasmodia*, sont pathogènes pour l'homme : *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. falciparum* (Figure 9). Ce dernier est le plus dangereux, il est

responsable du paludisme qui touche le cerveau et est à l'origine des décès. Différents traitements existent pour éliminer ces parasites chez l'homme, mais aucun n'est parfait ni complètement satisfaisant. La chloroquine a été très efficace pendant plus de 40-50 ans, mais de nombreuses souches de parasites sont maintenant résistantes à ce médicament. D'autres molécules sont efficaces sur ces souches chloroquine-résistantes, comme la méfloquine (ou **Lariam**®), mais avec des effets secondaires qui ne sont donc pas négligeables. Cette molécule peut induire des états dépressifs chez une personne sur mille. Cependant, peu de molécules actives ont été découvertes depuis une trentaine d'années, ce qui explique

que le Lariam® n'a pas encore été retiré du marché.

2.3.1. Le cas du DDT

Il existe une molécule dont on n'ose à peine parler : le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane). Cet insecticide chloré est maintenant considéré comme l'archétype de l'insecticide dangereux pour l'environnement, car très peu biodégradable. Sa persistance et son caractère hydrophobe conduisent à son accumulation dans les graisses de nombreuses espèces vivantes. Très efficace, cet insecticide a été produit en très grandes quantités après la Seconde Guerre mondiale et a permis d'éradiquer le paludisme dans toute l'Europe du Sud, en réduisant de manière sévère les populations des moustiques, vecteurs de cette maladie parasitaire.

Bien que banni depuis un protocole international signé à Stockholm en 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a demandé le maintien de l'utilisation de cette molécule en Afrique, pour l'imprégnation des murs des habitations en zones fortement endémiques (**Figure 10**).

La **Figure 11** présente les résultats d'une étude faite dans une zone de paludisme résistant, entre l'Afrique du Sud et le Mozambique. Le nombre de cas de paludisme est stable jusqu'en 1995. À cette date, l'arrêt de l'utilisation de cet insecticide conduit à une augmentation significative des cas de paludisme. Dès la reprise de l'utilisation modérée du DDT après 2000, on note la diminution



Figure 10

Habitants du village sénégalais de Dielmo, où l'Institut Pasteur maintient une station permanente d'études sur le paludisme. Plasmodium falciparum est holoendémique dans la région (plus de 90 % des enfants sont infectés).

significative du nombre de personnes infectées. Pour les maladies tropicales, il est important de ne pas penser qu'en fonction des réactions des habitants des pays du Nord (Europe, États-Unis, pays hors de zones endémiques) et d'éviter de prendre des décisions sans tenir compte des réalités locales.

2.3.2. Mettre au point des vaccins antipaludiques efficaces : quelles difficultés ?

Les succès très spectaculaires de la prévention de nombreuses maladies infectieuses au moyen de la vaccination, largement développée au xx^e siècle, ont conduit à un optimisme excessif sur la possibilité de la mise au point de vaccins pour toutes les maladies infectieuses.

Le décryptage des génomes des agents pathogènes a encore accentué cette confiance au cours des années 1990-2000 : « si on connaît le génome du pathogène, on va être capable de créer des vaccins efficaces ». Les génomes de l'homme, du plasmodium (agent infectieux

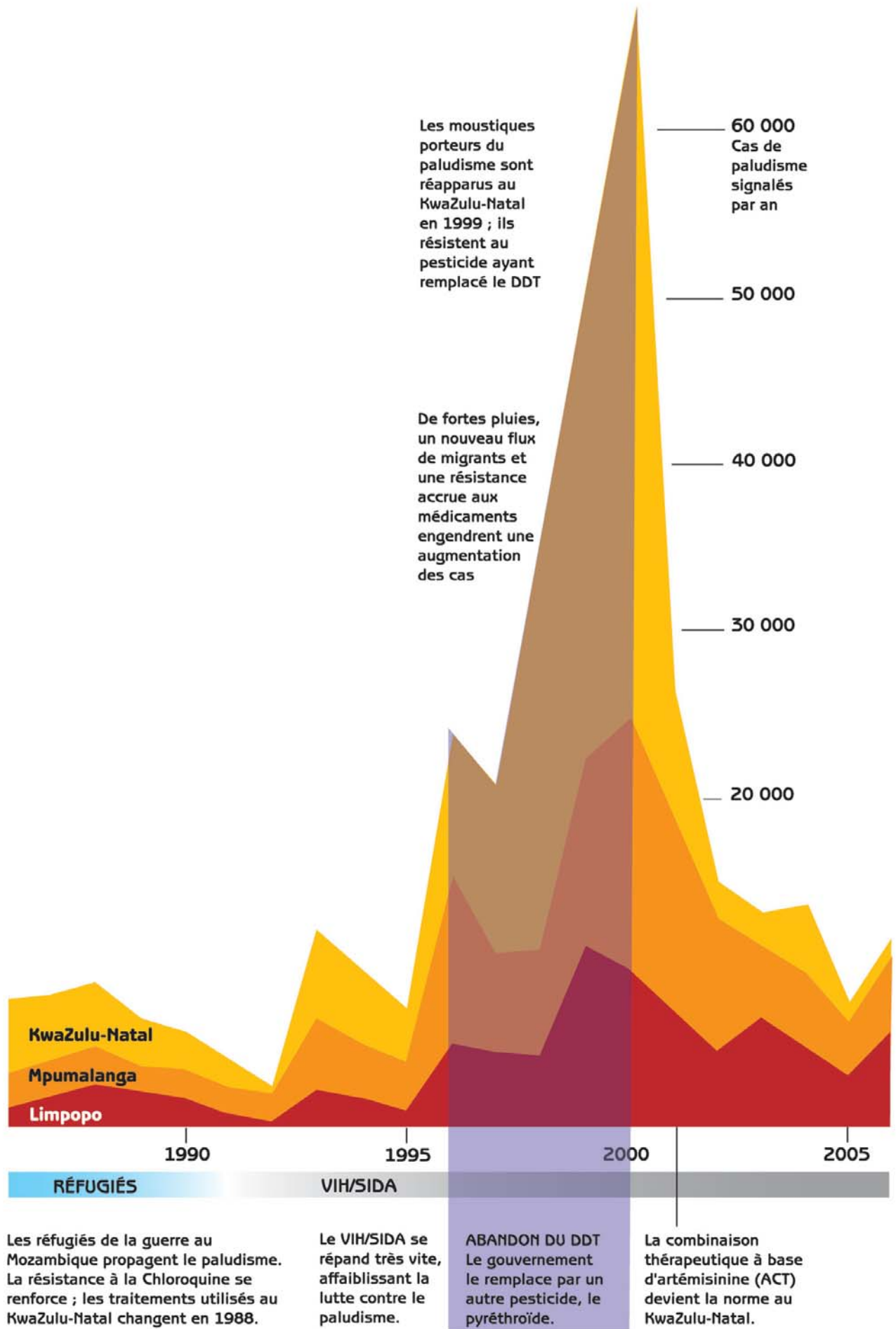


Figure 11

En Afrique du Sud, trois provinces montrent comment la conjugaison de plusieurs facteurs – résistance aux médicaments et aux pesticides, climat, troubles politiques et sida – peut accélérer la propagation du paludisme. Depuis le milieu des années 1980, la maladie n’a cessé de progresser, surtout après l’arrêt officiel de l’utilisation du DDT, en 1996. Une nouvelle utilisation de cet insecticide depuis 2000 et de nouveaux médicaments ont aidé à inverser la donne.

du paludisme), et de l'**anophèle** (le moustique transmetteur du paludisme, *Figure 12*) sont maintenant tous connus : toutes les bases de ces séquences d'ADN ont été découvertes. Après des efforts très importants, le vaccin universel contre le paludisme n'est toujours pas là !

Il en est de même pour le virus du sida, un petit rétrovirus de moins de 10 000 bases dont on connaît la séquence depuis 1985. En dépit de nombreuses recherches et d'un effort financier sans précédent sur plus de vingt ans, le vaccin se fait toujours attendre.

En grande partie, les difficultés de mise au point de vaccins efficaces viennent du fait que ces pathogènes (parasites ou virus), pour pouvoir survivre, doivent pénétrer les cellules de l'hôte. Pour cela, ils ont multiplié les interactions avec les cellules qu'ils ont l'habitude de pénétrer. Par exemple, plus de cinquante parties de protéines sont impliquées dans les interactions entre le plasmodium et un globule rouge. Bien que la taille d'un plasmodium corresponde au dixième de la taille d'un globule rouge, il est remarquable de constater que la pénétration se fait en moins de trois heures. Le même parasite peut, en l'espace de quelques heures, interagir avec plusieurs de ces globules rouges avant de choisir d'en infecter un en particulier. Les mécanismes d'interaction pathogène-hôte sont donc très complexes et multiparamétriques.

À cela s'ajoute la capacité de ces pathogènes à muter facilement pour s'adapter

constamment à de nouveaux environnements. Dans ces conditions, imaginer une approche vaccinale simple qui joue au mieux sur quelques-uns de ces paramètres est un défi de grande envergure.

Voilà quelques-unes des causes de l'échec de la création de vaccins contre les vecteurs du sida ou du paludisme.

2.3.3. Le mode de vie du parasite du paludisme chez l'homme

Comment agit le parasite du paludisme ? Après l'infection des globules rouges et lors de sa phase de multiplication rapide, ce parasite découpe près de 50 % de leur **hémoglobine**, et s'en sert comme source d'acides aminés pour construire au plus vite ses propres protéines, puis se multiplier rapidement. Notons que le relargage dans la circulation sanguine de ces nouveaux parasites correspond aux poussées de fièvre.

Ce faisant, le parasite doit alors gérer sa production de déchets toxiques pour survivre ! L'un de ces déchets est l'hème, molécule qui est libérée lors de la digestion de l'hémoglobine par notre parasite. Or, en présence d'agents réducteurs et de l'oxygène, que l'on trouve dans toutes les cellules, toute **protoporphyrine** de fer qui n'est pas contrôlée par une protéine va être soumise à des phénomènes **redox** : la réduction catalytique de l'oxygène va générer de nombreux radicaux hydroxyles (OH^\bullet), capables de modifier toutes les structures cellulaires, et va



Figure 12

L'anophèle est le moustique transmetteur du paludisme.



Figure 13

Artemisia annua (Armoise annuelle) est utilisée en Chine depuis plus de 2000 ans pour soulager les fièvres, dont celles dues au paludisme. Le principe actif extrait de cette plante est l'artémisinine.

conduire à la mort du parasite. Pour se défendre, le parasite va agréger l'hème en un polymère inerte vis-à-vis de ces systèmes redox. Ce polymère s'appelle l'hémozoïne, pigment coloré visible avec un simple microscope optique classique.

De nombreux médicaments antipaludiques, comme la quinine ou la chloroquine, sont en fait des inhibiteurs de cette polymérisation. Toute molécule capable d'empêcher l'agrégation de l'hème en hémozoïne est donc potentiellement un antipaludique.

2.3.4. Une molécule contre le paludisme : l'artémisinine

Dans cette recherche de traitement antipaludique, l'artémisinine est une molécule intéressante. Produit extrait des feuilles d'une plante (*Artemisia annua*, **Figure 13**), cette molécule est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans pour soigner les fièvres, et en particulier celles qui sont dues au paludisme.

Cas unique pour un médicament, le pharmacophore de ce produit est constitué d'un trioxane (en rouge sur la **Figure 14**), cycle de six carbones contenant trois atomes d'oxygène dont deux liés dans un pont peroxyde (deux oxygènes liés par une liaison simple O-O). S'il manque un atome d'oxygène sur ce pont, l'activité antipaludique disparaît. Cette molécule est très efficace, mais elle présente quelques défauts : la production de la plante est aléatoire ; la **pharmacocinétique** de

l'artémisinine est très courte, donc très différente de celle que l'on pourrait espérer.

Comprendre le mécanisme d'action de cette molécule antipaludique unique dans sa catégorie, c'est aussi essayer de construire de nouvelles molécules pouvant agir selon ce même mécanisme. Le mécanisme présenté dans l'**encart « L'artémisinine : comment agit cet antipaludique ? »**, s'il est bien argumenté, reste encore l'objet de nombreux débats dans la communauté scientifique ; il fournit cependant une interprétation de la suite de réactions chimiques par lesquelles l'artémisinine conduit à la mort du parasite et de la cellule infectée.

2.3.5. Une nouvelle famille d'antipaludiques : les trioxaquinines

À partir de ces études de mécanisme d'action, il a été imaginé de faire des molécules hybrides, s'inspirant du fonctionnement précédent décrit pour l'artémisinine, et de relier le motif trioxane à une aminoquinoléine comme dans la chloroquine. Cette idée de molécules hybrides à activité duale a conduit à la synthèse des trioxaquinines. Plus de 120 trioxaquinines ont été créées, et toutes étaient actives *in vitro*. 77 d'entre elles ont été testées *in vivo* sur un modèle souris permettant de discriminer les molécules. Six d'entre elles ont alors été reconsidérées, une, la trioxaquinine PA1103-SAR116242 (**Figure 15**), a été sélectionnée par PALUMED et par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis [1].

L'ARTÉMISININE : COMMENT AGIT CET ANTIPALUDIQUE ?

Le scénario débute lorsque le parasite du paludisme infecte nos globules rouges. Ces derniers sont des milieux dits réducteurs (donc propices aux phénomènes **redox**), et vont par conséquent réduire l'hème du parasite (son fer devient Fe(II), **Figure 14**). Cet hème libre (déchet du parasite) réagit extrêmement vite avec les peroxydes, en l'occurrence le cycle trioxane de l'antipaludique artémisinine (en rouge, **Figure 14**). Un composé très réactif est alors créé (« radical alkylant »), possédant la capacité de réagir avec l'hème (réaction d'alkylation), pour former un composé, l'« adduit hème-artémisinine », selon le mécanisme chimique représenté **Figure 14**.

On voit donc, par ce mécanisme d'action, que l'hème est l'activateur et la cible de l'artémisinine ; et l'adduit hème-artémisinine est un inhibiteur de la synthèse de l'hémozoïne.

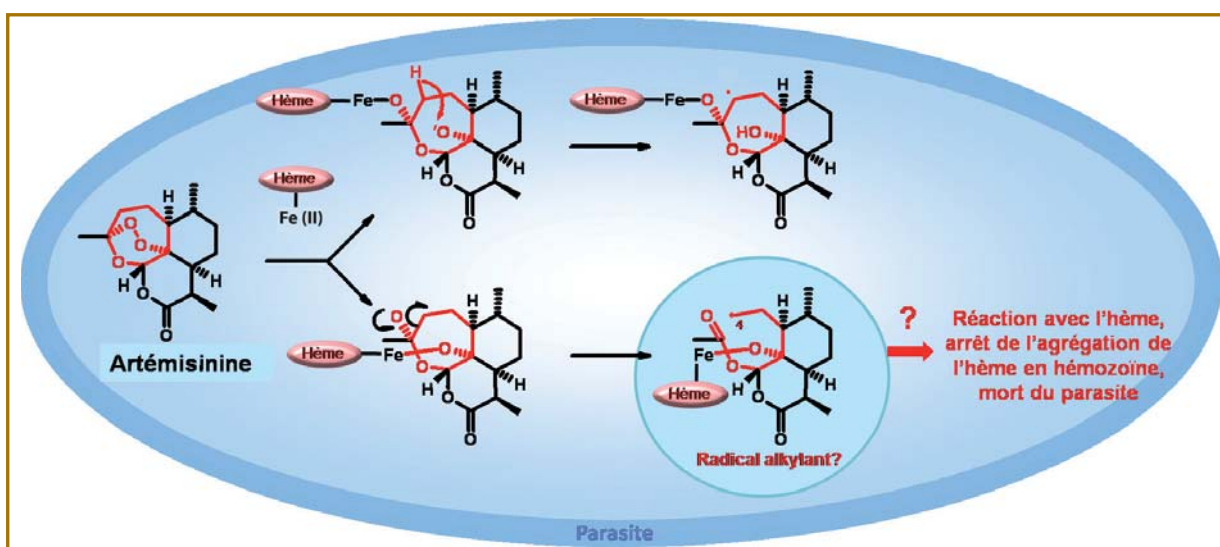


Figure 14

Comment agit l'artémisinine contre le parasite du paludisme ? L'hème libre ouvre le pont peroxyde O-O. Il y a alors deux possibilités : dans 90 % des cas, le fer va rester accroché sur l'oxygène et le radical va être sur le carbone 4 de l'artémisinine, qui vient alors s'alkyler sur l'hème.

En recherchant les adduits hème-artémisinine sur des souris de laboratoire, saines ou infectées, on n'a détecté leur présence que sur les souris infectées, ce qui montre que la formation de ces adduits est liée au développement du parasite chez l'animal. Cela n'est pas une preuve irréfutable en faveur du mécanisme présenté précédemment, mais on peut le considérer comme un argument. Ce que l'on a identifié sur une paillasse l'a été chez la souris infectée.

Il y a deux façons d'expliquer comment ces adduits conduisent à la mort du parasite. D'une part, ces adduits ne polymérisent pas pour donner de l'hémozoïne : ils ne disparaissent pas et vont s'accumuler. De plus, ils sont des inhibiteurs de cette polymérisation.

D'autre part, ces adduits non polymérisés possèdent de l'hème qui peut être réduit en fer (II), ce qui va conduire à la production de radicaux hydroxyles OH^\bullet toxiques, capables de provoquer la mort du parasite.

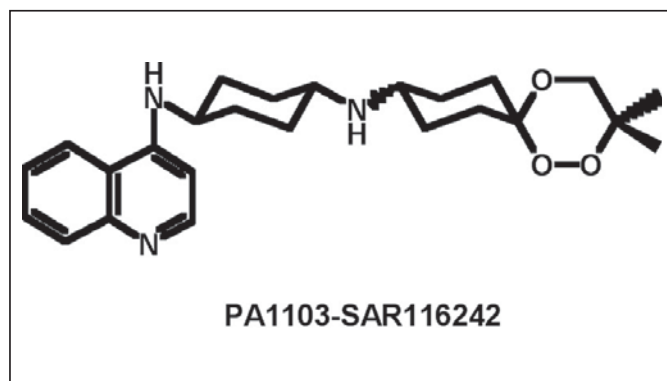


Figure 15

Un antipaludique prometteur, conçu grâce à la connaissance du mécanisme chimique d'action de l'artémisinine.

Cette molécule est en cours de production pour réaliser les études précliniques réglementaires et les essais de phase I.

Cette molécule a également montré une bonne activité sur des souris dites « humanisées », c'est-à-dire capables

de recevoir le parasite humain *Plasmodium falciparum* et non celui de la souris. De plus, elle présente la même activité sur des souches de terrain sensibles ou résistante à la chloroquine, ce qui a été vérifié avec des isolats cliniques au Gabon.

Enfin, un avantage supplémentaire de cette molécule est son mode d'action dual : alkylation de l'hème *in vivo/in vitro* qui va détruire le parasite ; action sur les formes du parasite qui sont ensuite maturées chez le moustique (gamétocytes), ce qui contribue à la diminution globale de la population des parasites.

Chimie et faux médicaments

Cette courte présentation est le résumé d'une dizaine d'années de recherches effectuées à la fois dans des laboratoires académiques du CNRS-Université de Toulouse ou du CHU-Toulouse et d'une petite « start-up », PALUMED, et de la recherche amont d'un grand groupe pharmaceutique, Sanofi-Aventis. Il est clair que l'innovation thérapeutique est issue maintenant d'un continuum entre recherche fondamentale et recherche à vocation d'application. Le découplage des structures et des esprits est essentiel pour assurer la mise au point de nouveaux médicaments au cours de projets dont la durée est souvent supérieure à quinze ans.

Un fléau pour tous, la contrefaçon de médicaments

Après la description de ces efforts pour mettre au point de nouveaux médicaments, il

n'est pas possible de passer sous silence les problèmes croissants posés par le trafic de faux médicaments. C'est un sujet peu abordé dans les médias, qui souhaitent aller dans le seul sens d'une grande partie de l'opinion qui considère les groupes pharmaceutiques comme des entreprises voulant uniquement faire de l'argent avec une capacité d'innovation faible. Comment les groupes pharmaceutiques perdent de l'argent avec les contrefaçons de médicaments n'est pas un sujet très à la mode. Cependant il ne s'agit pas que de cela, car il y a avant tout un problème majeur de santé publique qui touche tous les pays.

Une étude récente d'une économiste américaine a donné l'alerte : les flux financiers de la contrefaçon de médicaments dans le monde représentent plus de 10 % du marché mondial total des médicaments. Cela représente plus de 50 milliards de dollars par an ! L'explosion de ce trafic est due au fait que les mafias ayant prospéré depuis une trentaine d'années avec la vente des drogues illicites ont les moyens financiers et le savoir-faire pour se lancer dans la contrefaçon de médicaments, activité qui est très faiblement réprimée en comparaison des trafics habituels. C'est donc une nouvelle activité, toujours illicite, mais beaucoup moins risquée et avec une rentabilité très forte. Ce trafic connaît actuellement une grande extension, en particulier en Afrique mais aussi dans les pays développés, grâce à Internet. En décembre 2007, la FDA a dénombré 24 sites Internet aux États-Unis proposant des médicaments contrefaits. Ces sites vendaient surtout des pilules anti-âge, du Viagra[®], etc. Les médicaments de contrefaçon sont soit vides de tout principe actif, soit composés de produits potentiellement très dangereux.

En Afrique, le Nigéria est une des plaques tournantes du trafic de faux médicaments. La

lutte contre ce trafic dans ce pays est menée de manière très courageuse par Madame Dora Akunyili. Cette pharmacologue a mis en place des laboratoires d'analyse et de contrôle permettant de lutter avec efficacité contre l'introduction dans son pays de faux médicaments. De plus, elle a réussi à faire changer la loi et le trafic de médicaments au Nigéria est maintenant puni de cinq ans de prison, au lieu de trois mois auparavant. Mais elle est devenue la cible des mafias du domaine et a échappé à plusieurs tentatives d'assassinat (un chauffeur a été tué au cours d'une de ces tentatives). Il est donc important que l'opinion publique de tous les pays soutienne des actions aussi exemplaires.

Bibliographie

[1] Coslédan F. *et al.* PNAS (2008), 105 : 17579-17584.

Crédits photographiques

- Fig. 3 : CNRS Photothèque/Jannin François, Institut Gilbert Laustriat – Biomolécules et innovations thérapeutiques – Illkirch.
- Fig. 4 : CNRS Photothèque/Sevenet Thierry, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) – Gif-sur-Yvette
- Fig. 5 : CNRS Photothèque/Fontana Yann, FR2424 – Station biologique de Roscoff. Photo prise à 30 m de profondeur à Porzh-Kamor, Ploumanac’h – Côtes d’Armor.
- Fig. 6 : CNRS Photothèque/Clantin Bernard, UMR 8161 – Institut de biologie de Lille.
- Fig. 10 : CNRS Photothèque/Institut Pasteur/Rogier C., URA 361 – Expression génétique et variabilité dans les systèmes multigénétiques – Paris.
- Fig. 13 : Kristian Peters, 2007 UTC.