

# Nouvelles maladies cherchent nouveaux médicaments

Rencontre du Café des techniques du 19 janvier 2006  
organisée par le musée des Arts et Métiers et l'AFAS, en collaboration avec l'Association des amis du musée des Arts et Métiers,  
et avec le soutien du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

avec la participation de

**Jean Martinez**, professeur à l'université Montpellier 1, directeur de l'Institut Max-Mousseron, laboratoire des aminoacides, peptides et protéines

**Emmanuelle Wargon**, adjointe au directeur général de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

**Jean-François Zagury**, professeur titulaire de la chaire de bio-informatique du CNAM

Rencontre animée par **Paul de Brem**, journaliste scientifique

## Pourquoi cette rencontre ?

*Depuis les remèdes issus de substances naturelles, en passant par les principes actifs synthétisés grâce à la chimie, l'homme n'a cessé de développer son arsenal thérapeutique pour lutter contre la maladie. Le développement des biotechnologies a ouvert de nouvelles voies pharmacologiques. La meilleure compréhension des mécanismes d'action et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques permettent de traiter les pathologies de façon de plus en plus spécifique.*

*Quelles sont les catégories de molécules pharmaceutiques ? Comment agissent-elles ? Comment la molécule devient-elle médicament ? Quelles sont les innovations thérapeutiques les plus prometteuses ?*

*Découvrez toutes les étapes indispensables à la conception de nouveaux médicaments.*

## Présentation

**P. de Brem.** -

Merci beaucoup d'être avec nous ce soir.

Je ne sais pas si vous avez entendu parler du Glivec®. Jusqu'en 2003, il n'y avait pas de véritable traitement contre les deux formes de cancer que sont la leucémie myéloïde chronique et la tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). En particulier, il n'existait que deux manières de traiter la GIST, soit par chirurgie, soit par chimiothérapie, cette dernière n'étant efficace que dans 5 % des cas. Le Glivec®, arrivé en 2003, a révolutionné la vie de ces malades, avec l'énorme succès dans les traitements qu'a apporté cette molécule. La chimiothérapie, comme disent les médecins, est un peu un tapis de bombes, c'est-à-dire qu'on attaque de façon assez indistincte un certain nombre de cellules, parmi lesquelles il y a des cellules cancéreuses et d'autres qui ne le sont pas. Le Glivec®, lui, est un missile guidé qui va s'attaquer directement aux cellules cancéreuses.

Vous voyez, avec cet exemple du Glivec®, que la recherche avance pas à pas, qu'elle trouve des solutions et surtout qu'elle innove énormément, et c'est ce dont nous allons nous rendre compte ce soir. Vous me direz que le cancer n'est pas une nouvelle maladie et que le thème de ce Café des techniques est : «Nouvelles maladies cherchent nouveaux médicaments». Peut-être serons-nous amenés à parler du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), de la grippe aviaire, de la maladie de la vache folle, du sida - qui a une vingtaine d'années je crois -, de la fièvre d'Ebola..., de maladies qui n'ont pas encore trouvé de traitement et pour lesquelles on continue d'en chercher.

Vous savez que lors des rencontres du Café des techniques, c'est le public qui prend la parole et qui pose les questions. Trois personnes vont vous répondre : M<sup>me</sup> Emmanuelle Wargon, M. Jean Martinez et M. Jean-François Zagury, à qui je vais demander de bien vouloir se présenter.

**E. Wargon. -**

Je suis l'adjointe du directeur général de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), institution publique qui est en fait l'agence française du médicament, donc l'autorité de régulation des produits de santé. Nous autorisons les médicaments, nous les surveillons toute leur vie sur le marché, et nous les retirons, le cas échéant. J'essaierai de répondre à vos questions sur tout le circuit qui permet au médicament de voir le jour, d'être commercialisé, et sur la manière dont on le surveille et les difficultés que cela peut poser.

**J. Martinez. -**

Je suis professeur de chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie de Montpellier. Je dirige un laboratoire d'une centaine de personnes et un institut de 350 personnes consacré aux recherches sur les médicaments. Nous sommes des chercheurs avant tout, c'est-à-dire que nous sommes à la base du médicament, mais nous avons la chance de collaborer de façon très étroite avec l'industrie pharmaceutique, ce qui nous permet de suivre les produits que, souvent, nous avons initiés jusqu'aux médicaments qu'ils peuvent devenir. Nous étudions aussi les médicaments et, bien évidemment, nous étudions également les nouvelles pathologies, qui peuvent amener de nouveaux médicaments.

**J.-F. Zagury. -**

Je suis professeur au CNAM, responsable de la chaire de bio-informatique, c'est-à-dire l'utilisation des outils informatiques pour exploiter les données biologiques et faire des médicaments. J'ai aussi été fondateur de deux *start-ups*, donc des sociétés utilisant des nouvelles technologies, surtout basées sur les immunothérapies, sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou de vaccins.

**P. de Brem. -**

Enfin, Yannick Plétan, qui devait être présent ce soir, n'a pu venir et vous prie de l'excuser.

**Débat****Les nouveaux médicaments coûtent-ils forcément cher ?****E. Wargon. -**

Je peux peut-être apporter quelques éléments généraux de réponse. La question de savoir si un nouveau médicament coûte cher à développer est une question qui est devenue très polémique dans la période récente, notamment après la publication aux Etats-Unis de livres remettant en cause le «*business model*» tel que l'industrie pharmaceutique le présente. Un *think tank* américain, le Tuft Institute, a évalué, il y a quatre ou cinq ans, le coût de développement d'un médicament à environ 800 mil-

lions de dollars, chiffre qui est maintenant très contesté. Ce chiffre est en effet très global puisqu'il inclut le coût d'opportunité du développement des médicaments qui n'ont pas abouti, le coût de rentabilisation du médicament, donc tous les coûts de marketing. De nouvelles études ont été conduites, qui montrent qu'en fait le coût de développement d'un médicament serait probablement bien inférieur. Ce sont des données qui ne sont pas consensuelles, et je ne crois pas qu'il y ait un chiffre qui ait été donné et qui démontre vraiment quelque chose car tout dépend de la manière de calculer. La principale variable est soit le médicament lui-même, soit la totalité de l'effort de recherche et développement de tous les laboratoires pharmaceutiques divisée par le nombre d'innovations, ce qui donne le coût moyen de l'innovation. Dans le premier cas, vous n'avez qu'un seul développement ; dans le second cas, vous incluez tous les développements qui n'ont pas abouti, ce qui change considérablement la donne, d'autant que les développements qui n'aboutissent pas sont de plus en plus nombreux.

**P. de Brem. -**

L'un de vous m'a dit, lorsque nous avons préparé cette rencontre, que cela coûtait de plus en plus cher du fait de toutes les précautions qu'il faut aujourd'hui prendre quand on veut développer un médicament.

**J. Martinez. -**

En fait, quand on veut évaluer le coût d'un médicament, il faut d'abord savoir à quelle classe de médicaments on s'adresse. Un médicament qui va soigner une pathologie grave, un anticancéreux par exemple, va coûter moins cher à développer qu'un antimigraineux qui va être prescrit sur de longues durées et de façon chronique à des personnes dont la vie n'est pas en danger. Les contraintes sont différentes selon la classe de médicaments à laquelle on s'adresse. Actuellement, il est probablement plus facile et moins coûteux de développer un anticancéreux qu'un antimigraineux.

**P. de Brem. -**

Parce qu'un antimigraineux soigne une maladie qui peut être très invalidante mais qui n'est pas grave, et que, donc, on ne supportera pas qu'il ait des effets secondaires importants, ce qu'on pourrait accepter dans le cas d'un anticancéreux.

**J. Martinez. -**

Prenons le cas d'une molécule contre l'obésité - qui n'est pas, dans la majorité des cas, une pathologie extrêmement grave en soi, mais dont les conséquences peuvent être très graves. Développer un médicament anti-obésité va coûter très cher parce qu'il sera prescrit en chronique à des personnes obèses, qu'il faut traiter. Mais il y aura aussi toute une population de personnes non réellement obèses qui sera tentée d'utiliser ce médicament pour perdre du poids. Ces médicaments vont donc

coûter très cher à développer et doivent être l'objet d'une attention toute particulière.

**E. Wargon. -**

En fait, il y a deux facteurs différents : il y a le coût de la recherche elle-même - et plus la molécule est complexe, plus elle coûte cher à élaborer -, et il y a le coût du développement. C'est au niveau du développement que les coûts sont exponentiels parce que plus il faut de patients dans les essais cliniques, plus il faut de personnes pour leur surveillance, donc plus cela coûte cher. Un médicament dont on peut rapidement démontrer qu'il est efficace en l'administrant à des patients sur une courte durée coûte moins cher à développer qu'un médicament qu'il faut administrer à des patients en traitement chronique pendant six mois.

**J. Martinez. -**

La recherche ne représente qu'une toute petite partie du coût de développement d'un médicament.

*Le thème de ce soir porte sur les nouvelles maladies et les nouveaux médicaments. Pouvez-vous nous donner un panorama de ces nouvelles maladies et de ces nouveaux médicaments, et nous dire quelles sont les innovations dans ce domaine ?*

**P. de Brem. -**

Question large, sur laquelle nos invités ont certainement tous quelque chose à dire.

**J.-F. Zagury. -**

Je suis médecin, mais je ne suis pas la totalité des nouvelles maladies qui émergent ! Il y a des maladies émergentes virales, dont vous entendez tous parler dans les médias, comme la grippe aviaire ou le sida. Ces maladies ont toutes émergé de manière très récente et il risque d'y avoir encore de nombreuses épidémies/endémies qui vont émerger dans les années à venir.

Les nouvelles maladies actuelles sont le plus souvent des maladies liées aux microbes, que ce soient les virus, les bactéries ou les parasites, et il existe, face à ces maladies, de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont été développées ces dix dernières années, notamment grâce à une meilleure connaissance du système immunitaire qui permet de contrôler ces maladies. Il y a donc toute une classe de nouveaux médicaments qu'on appelle des immunothérapies, qui peuvent être soit des vaccins administrés de manière passive - des anticorps -, soit des vaccins administrés de manière active. De nouvelles technologies ont été développées pour réaliser ces vaccins, notamment toutes les technologies liées à l'utilisation de modélisations moléculaires et de la bio-informatique.

**P. de Brem. -**

L'immunothérapie, consiste, en gros, à faire en sorte que le système immunitaire sache reconnaître l'élément étranger et apprenne à le combattre.

**J.-F. Zagury. -**

Il y a essentiellement deux formes d'immunothérapie : l'une où l'on donne des anticorps qui agissent sur des cibles privilégiées - par exemple des cellules cancéreuses qu'ils vont détruire ; l'autre où l'on donne des vaccins qui provoquent la production d'anticorps par le corps humain lui-même.

Je n'ai pas parlé des nouvelles thérapies que sont les thérapies cellulaires, qui sont à l'état purement expérimental, et qui s'appliquent à des maladies très classiques. Ce peut être par exemple l'injection de cellules souches qui vont permettre de reconstituer de la matière musculaire au niveau du cœur.

**J. Martinez. -**

Quand on parle de «nouvelles maladies, nouveaux médicaments», il faut bien comprendre qu'entre le moment où l'on détecte une nouvelle maladie et le moment où l'on met sur le marché un nouveau médicament pour combattre cette nouvelle maladie, il s'écoule un laps de temps très important (plusieurs années). Quand on détecte une nouvelle maladie, il faut d'abord apprendre à la connaître autrement que par ses symptômes, car ce ne sont pas les symptômes qui vont amener à la découverte d'un nouveau médicament contre cette maladie. Il faut étudier la maladie dans ses mécanismes moléculaires. Si c'est un virus, il faut étudier ce virus, ce qu'il est, comment il se présente, et l'on utilise pour ce faire les outils dont nous a parlé M. Zagury. Une fois qu'on connaît ce virus, il faut savoir comment il fonctionne : est-ce un virus qui fonctionne normalement ? est-ce un virus qui fonctionne «particulièrement» comme le virus HIV ?, et quelles sont les cibles qu'il atteint. Il faut ensuite trouver comment faire pour qu'il n'atteigne pas ces cibles : quels sont les intermédiaires dans ces cibles qui entrent en jeu dans la virulence de ce pathogène ? peut-on toucher ces cibles ?

Vous voyez donc qu'il y a d'abord tout un travail de connaissance *moléculaire* de la maladie. Une fois qu'on a acquis cette connaissance - ou une partie -, on identifie quelques cibles sur lesquelles des molécules exogènes, des «médicaments», pourraient agir en perturbant le travail qu'effectue le pathogène. Alors, peut-être, si l'on parvient à perturber le travail qu'il est en train d'effectuer, on aura une chance d'avoir une action sur la maladie, c'est-à-dire sur la symptomatologie et sur la santé du patient, ce qui est finalement le plus important.

C'est donc un très long cheminement depuis le moment où une nouvelle maladie émerge jusqu'à la découverte du médicament. Ainsi de la grippe aviaire, dont on parle beaucoup ; vous lisez tous dans la presse les nombreuses

questions qu'on se pose : est-elle transmissible du poulet à l'homme ? si elle ne l'est pas encore, est-ce qu'elle peut le devenir ? comment ? qu'est-ce qui pourrait faire qu'elle le devienne ? etc. Autant de questions qui font qu'on ne peut pas aborder de but en blanc un médicament, excepté effectivement les anticorps où, dès qu'on a le virus, on peut essayer d'approcher la thérapie par ce biais.

#### **E. Wargon. -**

Pour compléter ce qui vient d'être dit, si l'on regarde les innovations, c'est-à-dire la fin du processus que vous venez de décrire, il en existe pour ce qui concerne le sida : vingt ans après le début de la mise au point des premiers traitements, on voit encore arriver des classes médicamenteuses nouvelles avec des modes d'action différents, tel le Fuzeon®, sorti l'année dernière, qui n'est pas une trithérapie traditionnelle et qui a un nouveau mode d'action.

#### **P. de Brem. -**

Et qu'on peut donner, globalement, à tous les malades du sida.

#### **E. Wargon. -**

Qu'on peut surtout donner à des patients qui étaient en échappement thérapeutique, c'est-à-dire auprès desquels on ne savait plus trop quoi faire, et pour lesquels on retrouve un nouveau mode d'action.

On a vu également arriver une nouvelle classe de produits, les anti-TNF alpha, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et d'autres maladies de ce type, qui sont des maladies arthritiques extrêmement graves.

#### **P. de Brem. -**

Graves parce que handicapantes.

#### **E. Wargon. -**

Très handicapantes, avec des déformations rhumatismales sévères. Je ne suis pas médecin et je ne vais donc pas pouvoir vous en décrire précisément les symptômes mais ce sont des maladies réellement handicapantes et pas de banals rhumatismes. Cette nouvelle classe de produits agit différemment. On a eu d'abord le Remicade® puis l'Enbrel®, et maintenant on a quatre ou cinq produits, qui constituent un espoir pour des patients qui ne pouvaient quasiment plus marcher ni bouger et qui retrouvent, grâce à ces traitements, une autonomie.

On a vu arriver également des produits en cancérologie. Le cancer est en fait une *famille* de maladies, et y correspond donc une *famille* de médicaments, qui sont tous très différents et tous très ciblés. Ce qui est intéressant avec le cancer, c'est qu'en fait, les médicaments arrivent avec une indication très limitée au début, puis, progressivement, on se rend compte que ce médicament qui est efficace pour un cancer bien particulier peut l'être aussi pour d'autres. Vous avez cité le Glivec® : ce médicament

est apparu pour la leucémie myéloïde chronique, et, progressivement, il trouve de nouvelles indications en cancérologie. De même, on vient d'autoriser, avant même que l'AMM (autorisation de mise sur le marché) n'ait été donnée, une nouvelle indication pour un anticancéreux destiné au traitement du cancer du sein, l'Herceptin®, parce que des données publiées au niveau international ont montré que cette molécule pourrait également prévenir la récurrence, et ces données étaient tellement encourageantes qu'on s'est dit que c'était une perte de chance pour les femmes de ne pas leur donner accès à ce produit avant même que son évaluation soit complètement terminée.

Il y a donc un certain nombre de classes thérapeutiques dans lesquelles on voit des innovations.

#### **P. de Brem. -**

Pour l'Herceptin®, cela signifie qu'une femme qui a eu ce type de cancer peut en prendre pour éviter la récurrence.

#### **E. Wargon. -**

Encore une fois je ne suis pas médecin, mais, il y a le traitement du cancer du sein lui-même, et ensuite, il y a des traitements pour éviter la récurrence, surtout quand existe un risque, une prédisposition génétique, ou que la tumeur exprime certaines protéines de façon plus massive que d'autres. Donc pendant toute la période de rémission, il y a quand même des phases de traitement pour essayer d'éviter que le cancer ne récidive, et l'Herceptin® s'est montré efficace et prometteur dans cette indication.

En cancérologie, les médicaments arrivent avec une démonstration d'efficacité sur une indication très restreinte, puis la recherche continue après la première homologation pour développer progressivement d'autres indications par famille, donc en fait, c'est toujours incrémental.

#### **J.-F. Zagury. -**

Je voudrais juste revenir sur la notion de «nouvelle maladie» parce que la question était très bien posée par le participant dans la salle. Si nous prenons un peu de recul face à l'histoire humaine depuis 2000-3000 ans, en fait, nous connaissons à peu près toutes les maladies qui peuvent nous toucher, et seuls deux paramètres vont changer.

Le premier paramètre est lié aux conditions extérieures, c'est l'arrivée de nouveaux microbes. Les nouvelles maladies qu'on risque d'affronter seront donc des maladies liées à de nouveaux microbes, comme le virus de la grippe aviaire, le virus d'Ebola, le virus du sida - il y en aura probablement d'autres dans les années à venir. Grâce aux nouvelles technologies qui se sont développées, on a maintenant des stratégies thérapeutiques qui permettront probablement d'appréhender ces nouveaux microbes d'une façon ou d'une autre avec les outils dont on dispose, mais cela prendra toujours un peu de temps.

Le deuxième paramètre qui entre en jeu est la plus grande longévité de la population, qui crée des maladies liées au vieillissement - on parle notamment beaucoup de la maladie d'Alzheimer et on a raison d'en parler car cette maladie peut toucher de 4 à 10 % de la population. Ces maladies nouvelles sont liées intrinsèquement au patrimoine génétique de l'homme et à la façon dont ce dernier va pouvoir le gérer face à sa plus grande longévité. Il y a, là aussi, beaucoup de stratégies de développement de médicaments à mettre en œuvre mais qui sont peut-être moins faciles que pour les maladies liées à des microbes extérieurs.

**Comment peut-on définir et préciser, avec des paramètres objectifs, l'efficacité d'un médicament ?**

**Comment se font les études sur les associations ou les incompatibilités entre médicaments ?**

**E. Wargon. -**

Le processus d'évaluation de l'efficacité d'un médicament est très codifié. D'ailleurs, on évalue toujours à la fois l'efficacité et le risque, et pour nous, le critère, c'est l'existence d'une balance bénéfices/risques positive.

Le développement se fait par différentes étapes qui s'appellent des phases d'essais cliniques. La première phase s'effectue sur l'animal. Ensuite, on passe à l'homme, d'abord à des volontaires sains, à qui l'on administre des doses très faibles qu'on augmente progressivement pour voir si le produit n'est pas toxique, puis à des populations malades pour voir comment elles réagissent au traitement. Actuellement, le grand mode de preuves est l'essai clinique randomisé en double aveugle : on constitue deux groupes, l'un avec le nouveau produit, et l'autre avec le traitement de référence, ou un placebo s'il n'existe pas de traitement de référence - le placebo étant un comprimé qui aura la même couleur, la même forme, la même taille, et qui sera administré selon la même posologie -, et l'on détermine, par des méthodes statistiques, si l'efficacité est meilleure dans le groupe qui a reçu le nouveau produit que dans le groupe qui a reçu le traitement de référence ou le placebo. Donc on travaille soit *vs* placebo, soit *vs* traitement de référence, en fonction des pathologies. Puis, progressivement, les essais s'élargissent pour essayer de trouver la dose thérapeutique la plus efficace, toujours en contrôlant le risque.

Pour ce qui est des associations médicamenteuses, la difficulté vient du fait que les essais cliniques se font dans des conditions de «pureté» supérieures à la réalité, donc avec peu de co-prescriptions. On ne détecte donc les interactions médicamenteuses que lorsque le médicament arrive sur le marché et qu'il est consommé, et ce, grâce au système de pharmacovigilance. L'AFSSAPS est à la tête d'un réseau de pharmacovigilance où les médecins notifient les effets secondaires, et c'est au travers de ces notifications qu'on peut s'apercevoir qu'il y a un risque d'interaction entre deux produits, sauf si l'on connaît

le mécanisme d'interaction pendant le développement et qu'on se doute donc que la manière dont le médicament agit aura forcément un impact sur la manière dont un autre médicament agit. Au fur et à mesure de la connaissance des classes, on contre-indique les produits en association avec d'autres.

**Pour ce qui concerne les nouvelles maladies et les nouvelles technologies qui permettent de trouver de nouvelles molécules pour soigner ces maladies, comment trouvez-vous, à partir de la bio-informatique, les algorithmes, c'est-à-dire les modélisations mathématiques de molécules, qui permettront de traiter ces maladies de manière rapide et efficace. Comment pouvez-vous arriver à savoir quelle molécule va permettre de mieux traiter telle maladie ?**

**P. de Brem. -**

C'est une question à la fois pour M. Martinez et pour M. Zagury.

**J.-F. Zagury. -**

La bio-informatique est une discipline nouvelle qui a été développée par l'industrie pharmaceutique, et essentiellement grâce à l'industrie pharmaceutique. Comme l'ont dit mes deux collègues, le coût de développement d'un produit était de 800 millions de dollars en moyenne, sachant qu'il y en avait beaucoup qui ne marchaient pas en parallèle. Il faut savoir qu'un essai clinique moyen coûte 20 millions de dollars en phase III, et, en général, seul un essai de phase III sur dix marche. Il s'agit donc de coûts gigantesques.

Une définition de la bio-informatique - il y en a d'autres - est : le traitement informatique intelligent fait par des experts biologistes pour exploiter la masse des données biologiques qui ont été générées par les nouvelles technologies, ce qui permet de développer les applications biomédicales.

Que se passait-il auparavant ? On avait des molécules sur les étagères, qu'on testait les unes après les autres dans des systèmes *in vitro*, puis, éventuellement, si le test *in vitro* se révélait intéressant, on en testait une partie chez l'animal, puis on procédait à des essais cliniques de phase I, II, puis III, comme on vous l'a décrit. Il fallait en fait 500 à 1 000 molécules cibles au départ sur les étagères pour parvenir à un médicament. C'était la méthode pharmaceutique des années soixante-dix.

Actuellement, on procède différemment : on part d'une pathologie et, grâce aux nouvelles technologies - génomique, protéomique, transcriptomique - qui permettent d'explorer en masse les données génétiques et les protéines des systèmes cellulaires, on arrive à déterminer de nouveaux mécanismes biologiques et donc à déterminer de nouvelles cibles. Toute cette approche technologique génère des informations biologiques à partir desquelles on peut faire une analyse bio-informatique,



qui constitue le traitement de ces données. Par exemple, on va étudier tous les gènes qui sont exprimés dans des cellules cancéreuses, on va les comparer aux gènes qui ne sont pas exprimés dans des cellules non cancéreuses, et s'il y a des différences, on va prendre comme cibles les gènes exprimés dans les cellules cancéreuses et pas dans les cellules normales. On peut maintenant partir d'environ une cinquantaine de molécules générées par les biotechnologies pour arriver à un médicament. Là où créer un médicament de manière traditionnelle coûtait environ 800 millions de dollars, l'utilisation des nouvelles biotechnologies a permis de ramener ce coût à une centaine de millions de dollars pour tester ces cinquante molécules, plus une cinquantaine de millions de dollars pour les approches des nouvelles sociétés biotechnologiques. On a donc un gain de coût extraordinaire grâce aux nouvelles approches des biotechnologies et grâce à la bio-informatique. C'est la raison pour laquelle les sociétés pharmaceutiques se sont beaucoup investies dans le développement de la bio-informatique.

Un premier aspect de la bio-informatique est de mieux comprendre le fonctionnement du corps humain, les réseaux biologiques, leur reconstruction. Elle utilise pour ce faire les données des nouvelles technologies : la génomique ; la transcriptomique, c'est-à-dire le séquençage haut débit ; la génomique sur cohorte où l'on étudie des malades par rapport à des non malades pour voir quels sont les gènes qui diffèrent entre eux ; les puces ADN - dont vous avez tous entendu parler -, qui permettent de mesurer tous les gènes qui peuvent s'exprimer dans une cellule donnée. Pour ce qui est de la protéomique, on dispose de banques extraordinaires d'informations qui contiennent les structures tridimensionnelles des molécules.

**P. de Brem. -**

Je vous interromps une seconde car j'ai l'impression qu'on va un peu vite... Pour revenir d'un mot sur la bio-informatique, est-ce qu'on n'aurait pas avantage, pour la présenter d'une façon simple et concrète, à passer par l'image de la clé et de la serrure ?

**J.-F. Zagury. -**

Effectivement, depuis le siècle dernier, on dispose, grâce à ces biotechnologies, de banques de données de centaines de milliers de molécules chimiques de petite taille - qui sont surtout des protéines -, dont on connaît la structure. Un des aspects très «appliqués» de la bio-informatique est de mettre en relation ces centaines de milliers de petites molécules avec les cibles potentielles, soit une trentaine de milliers de protéines dont on connaît la structure, et de voir quand un emboîtement est possible.

**P. de Brem. -**

On parle vraiment d'«emboîtement» : c'est le système de la clé et de la serrure. On crée une molécule qui est peut-être un médicament, et l'on voit si, effectivement,

cette molécule peut aller se ficher dans le récepteur d'une cellule. Et l'on peut obtenir des effets soit inhibiteurs, soit au contraire activateurs de certaines fonctions, et agir ainsi sur l'organisme, sur la biologie, donc sur les maladies.

**J.-F. Zagury. -**

Cela veut dire que, parmi les centaines de milliers de molécules qu'on a testées, il y en aura peut-être 200 qui vont s'accrocher au récepteur qu'on cible, et ce sont ces 200 molécules qu'on va étudier expérimentalement sur la paillasse. Donc grâce à l'outil bio-informatique, on est passé de 100 000 cibles potentielles à 200 cibles potentielles et l'on a gagné beaucoup de temps et d'argent.

**J. Martinez. -**

Il s'agit d'un sujet clé, et passionnant, et je vais essayer de vous indiquer de façon extrêmement simple le biais par lequel, dans un laboratoire de recherche comme le nôtre, on aborde cette recherche de nouvelles cibles. Vous avez tous entendu parler du séquençage du génome, qui donne la totalité des gènes contenus dans un organisme et se traduit par une suite de lettres ATGC, etc. Il y en a des milliards, et ces séquences contiennent toute l'information qui va faire que toutes les molécules qui régulent un organisme sont traduites à partir de toutes ces séquences du génome. C'est-à-dire que toutes les informations de la totalité des molécules qui gouvernent par exemple le fonctionnement d'un être humain sont contenues là-dedans. On peut donc aller les chercher, mais évidemment, on ne peut pas le faire manuellement, et il faut utiliser l'outil informatique - la bio-informatique - pour analyser ces milliards de lettres qui défilent et qui sont placées de façon extrêmement précise et ne peuvent pas être modifiées. Si une lettre est modifiée, cela peut engendrer une maladie. Le «jeu» est d'aller chercher toutes les molécules qui vont être codées par ces séquences et qui vont donner des molécules régulatrices d'un être humain.

C'est ce que nous avons essayé de faire en lisant le génome humain. Pour lire le génome humain, on utilise des ordinateurs qui vont sortir des séquences précises qui correspondent, par exemple, à une molécule qui va réguler la pression artérielle. Si cette molécule est modifiée chez un individu, sa pression artérielle va être modifiée et ne sera pas normale. A partir de là, on peut générer, par cette sélection informatique, un certain nombre de nouvelles molécules qui doivent exister dans le corps humain - parce qu'elles y sont toutes. Ensuite on fait la synthèse de tout cela, et chimiquement, on va produire ces molécules. La sélection informatique va donner une liste sur un cahier. Ensuite, il faut transformer ces molécules en poudre, qui peut devenir un médicament. Quand on a ces poudres qu'on obtient par la synthèse - on utilise des biotechnologies pour aller plus rapidement -, on fait des tests biologiques avec ces poudres, en fonction de l'activité à laquelle on s'adresse. Si l'on s'adresse par exemple à la pression artérielle, on va tester ces molécules sur des sys-

tèmes isolés extrêmement simples qu'on appelle *in vitro* (sur la paillasse). Si ces molécules donnent les réponses qu'on attend sur ces systèmes simples, on passe à ce qu'on appelle des tests *in vivo*, c'est-à-dire des tests sur un animal, et, à nouveau, on regarde si les réponses qu'on obtient en injectant cette molécule sont les mêmes que celles observées sur la paillasse, et ainsi de suite. On va jusqu'à l'identification complète d'une cible, et lorsqu'on a identifié cette cible, on observe l'influence sur la pathologie, et l'on va plus vers la pathologie parce qu'on a un médicament potentiel. C'est donc un long cheminement qui peut être utilisé pour trouver de nouvelles cibles et éventuellement de nouvelles maladies, à partir de tout ce qu'on connaît sur le génome humain, dont le séquençage s'est achevé récemment.

**P. de Brem. -**

J'ai bien conscience, monsieur, qu'on n'a pas répondu à votre question sur les algorithmes ! Peut-être M. Zagury, qui, j'en suis sûr, connaît la réponse, pourra vous la donner après. Nous allons prendre une autre question.

*Dans quelle mesure pourrait-on s'attendre à ce que les outils informatiques permettent de prévoir le fonctionnement in vivo ou in vitro de molécules ? Si l'on ne parvient pas à le faire aujourd'hui, est-ce parce qu'on manque encore de recul et que nos outils informatiques ne sont pas suffisamment puissants, ou qu'on n'a pas encore collecté les données nécessaires ? Du coup, peut-on s'attendre à ce que, peut-être dans un avenir assez proche, on puisse justement prévoir l'efficacité et donc limiter les tests, par exemple, aux effets secondaires ou aux interactions médicamenteuses ?*

**P. de Brem. -**

C'est vrai qu'au niveau climatique, on a réussi à modéliser le climat et qu'on sait aujourd'hui injecter, dans ces modèles, des températures et prévoir à quoi le climat va ressembler dans des centaines d'années. En va-t-il de même avec le corps humain ?

**J. Martinez. -**

Non, nous ne sommes pas arrivés à modéliser le corps humain, sinon de façon naturelle. En revanche, avec l'informatique, on parvient à modéliser des interactions moléculaires, et les interactions moléculaires sont la base des médicaments. Quand vous injectez un médicament, celui-ci va sur une cible particulière, c'est-à-dire sur une molécule particulière avec laquelle il va interagir de façon très spécifique. Cette interaction va faire que la molécule initiale qui était impliquée dans un cycle pathologique va voir son fonctionnement modifié, et probablement ne plus provoquer d'infection ou d'inflammation ou autres. Ces interactions moléculaires, on sait les modéliser.

Par exemple, à partir de la structure cristalline d'une protéine - qui est une cible potentielle pour entrer en interaction avec une autre molécule qui va être un médicament -, on modélise des molécules sur ordinateur, et à partir de cette modélisation, on est capable également de modéliser l'interaction spécifique que peut avoir une autre molécule. En d'autres termes, si votre protéine présente un creux d'une certaine taille et d'une certaine forme, vous pouvez modéliser la molécule «médicament» qui va aller interagir dans ce creux de façon spécifique, c'est-à-dire avec cette molécule et pas avec une autre.

La cible est ce sur quoi va «agir» le médicament. Vous avez donc une molécule dont vous voulez modifier le fonctionnement pour lui éviter de faire des «bêtises» à l'intérieur d'un organisme, en la faisant interagir avec une autre molécule qui est le médicament. Vous avez la molécule cible, celle dont vous voulez modifier le fonctionnement, et vous avez le médicament, qui est une molécule qui va interagir avec la molécule cible et modifier son fonctionnement. Cela, on arrive à le modéliser par ordinateur.

**J.-F. Zagury. -**

Je me permets une petite parenthèse. De telles protéines, on en connaît environ 30 000 à ce jour et ce nombre croît chaque année de manière exponentielle : dans 5 ans, on en connaîtra 60 000 ou 70 000. Or nous possédons dans notre corps 30 000 gènes - schématiquement 30 000 protéines ; donc d'ici à 10 ans, on connaîtra une bonne partie de toutes les protéines humaines - on connaît actuellement peut-être 25 % de protéines humaines et 75 % de protéines non humaines. La connaissance de ces protéines s'acquiert grâce à une technique de physique qu'on appelle la cristallographie, dont vous avez tous entendu parler, et l'on dispose ensuite, dans l'ordinateur, de banques de protéines qu'on peut utiliser.

*Si j'ai bien compris, c'est une ouverture formidable pour traiter toutes les maladies orphelines, qui comptent peu de cas mais qui sont très spécifiques.*

**J.-F. Zagury. -**

C'est une ouverture formidable pour traiter toutes les maladies à partir du moment où l'on comprend leur mécanisme. On aura la connaissance de la structure de toutes les protéines du corps humain, mais on ne saura pas quelle protéine est impliquée dans quelle maladie.

**E. Wargon. -**

Pour contribuer à traiter les maladies orphelines, il faut avoir les outils scientifiques et aussi des incitations économiques. Aux Etats-Unis et en Europe, on a adopté récemment une nouvelle réglementation qui donne des avantages concurrentiels importants aux laboratoires qui développent des «médicaments orphelins» -

définis comme les médicaments qui traitent les maladies orphelines.

**P. de Brem. -**

Pouvez rappeler rapidement ce qu'est une maladie orpheline ?

**E. Wargon. -**

Une maladie orpheline est une maladie qui touche moins de 1 personne sur 2 000 dans l'Union européenne, et qui a donc une incidence - nombre de personnes malades par rapport à la population générale - très faible. Comme les investissements des laboratoires pharmaceutiques ne vont pas spontanément vers ces maladies parce qu'ils ne sont pas rentables au sens «solvabilité» du terme, on a mis en place des incitations économiques fortes pour orienter la recherche privée vers ces maladies. Cette mesure a été efficace puisqu'on a maintenant une petite centaine de médicaments qui ont été homologués comme médicaments orphelins.

**P. de Brem. -**

Est-ce récent ?

**E. Wargon. -**

Le règlement européen date de la fin des années quatre-vingt-dix. Le règlement américain avait dix ans d'avance.

On est en train de mettre en place le même type de réglementation pour les indications pédiatriques car les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas très enclins à développer spontanément des médicaments pédiatriques, pour les mêmes raisons que dans les maladies orphelines, mais également pour des raisons éthiques parce qu'il n'est pas facile, éthiquement, de faire des essais avec des enfants. De plus, quand vous faites des essais avec des enfants, vous devez les faire sur différentes tranches d'âge parce que le mécanisme d'action change en fonction de l'âge. Malheureusement, des maladies graves touchent aussi les enfants, et le paracétamol et les antibiotiques ne sont pas les seuls médicaments dont on ait besoin en pédiatrie.

Ces réglementations donnent un surcroît de protection intellectuelle - la seule réglementation à l'incitation qui soit efficace est celle qui garantit une durée de protection administrative des données ou des brevets augmentée, et donc un monopole qui dure un peu plus longtemps. Et l'on est prêt à payer le développement de médicaments pédiatriques au prix d'un monopole qui dure plus longtemps. L'Union européenne discute actuellement ce texte, qui devrait sortir d'ici à six mois, et qui permettra de lancer davantage de développements pédiatriques.

*Ma question n'est pas celle d'un spécialiste mais une question de M. Tout-le-Monde, qui s'adresse surtout à Mme Wargon. J'entends souvent parler autour de moi*

*des effets secondaires, notamment dans les traitements anti-cancéreux, qui ne sont en eux-mêmes peut-être pas dangereux selon vos critères mais qui rendent la vie du malade extrêmement pénible. Avez-vous une philosophie qui fait que, par exemple, un médicament qui va stopper un cancer mais donner des migraines incessantes, des irritations, etc., ne va pas être mis sur le marché ? Tenez-vous compte des effets secondaires dans la mise sur le marché des médicaments ? Le patient est-il prévenu de ces effets secondaires ?*

**E. Wargon. -**

C'est une question très difficile parce que, comme je vous l'ai dit, nous raisonnons en termes de rapport bénéfices/risques. Nous travaillons avec tout un groupe d'experts et de spécialistes, à la fois des cliniciens/praticiens et des chercheurs, qui nous aident à évaluer les médicaments, et à chaque fois qu'un produit arrive, nous regardons ce qu'il fait en positif et ce qu'il fait en négatif.

Je pense que notre raisonnement a beaucoup évolué avec le sida, car nous avons été amenés pour cette maladie, ainsi que pour le cancer, à admettre sur le marché des médicaments efficaces mais avec énormément d'effets secondaires. Cela étant, dans le contexte du sida, et même du cancer, l'efficacité dont on parle se traduit en «vie ou mort». Les effets indésirables sont certes difficiles à supporter au quotidien - vomissements très importants et perte des cheveux avec les anti-cancéreux ; importants effets indésirables avec les médicaments contre le sida. Mais les spécialistes de l'AFSSAPS ont jusqu'à présent considéré qu'entre sauver une vie au prix d'effets indésirables lourds sur la qualité de vie, et ne pas sauver une vie, cela valait quand même la peine d'autoriser le médicament sur le marché.

Les effets secondaires connus sont toujours expliqués, et le médicament arrive sur le marché avec un mode d'emploi qui s'appelle le «résumé des caractéristiques des produits». Ce mode d'emploi précise tous les effets indésirables qu'on a pu constater pendant le développement du médicament.

Tout dépend de l'indication et de ce que fait le médicament. On n'accepte pas le même niveau d'effets indésirables pour un médicament qui peut sauver une vie que pour, par exemple, un nouveau médicament contre l'hypertension artérielle ou le cholestérol. En plus, c'est subjectif, et je vais vous en donner un exemple. Il y a trois ou quatre ans, un nouveau médicament, le Tasmar®, est arrivé sur le marché pour la maladie d'Alzheimer. Après trois cas d'hépatite fulminante, maladie très grave et potentiellement mortelle, ce médicament a été retiré du marché en Europe parce qu'on a considéré que son apport dans la maladie d'Alzheimer ne justifiait pas ce risque d'hépatite fulminante.

**P. de Brem. -**

Quel était le ratio ?



**E. Wargon. -**

Trois ou quatre cas sur plusieurs centaines de milliers de patients traités.

L'Europe a donc retiré le Tasmar® du marché, mais pas les Etats-Unis, l'Agence américaine ayant considéré qu'on pouvait contrôler le risque hépatique et que l'apport du produit dans la maladie d'Alzheimer était positif. Ce médicament n'a d'ailleurs pas été retiré en Suisse non plus. Le Tasmar® vient de revenir en Europe, avec ce qu'on appelle un «plan de gestion du risque», c'est-à-dire une demande à l'industriel de mettre en place des mesures de surveillance avec l'aide des médecins qui prescrivent. Donc les patients qui vont être mis sous Tasmar® auront un contrôle de leur fonction hépatique tous les 15 jours, et au premier signal d'alerte, le traitement sera arrêté.

Tout cela pour dire qu'il n'est pas très facile de décider quel est le niveau de risques admissible par rapport à un niveau de bénéfices. C'est notre métier et nous le faisons, et donc, à un moment, les médicaments sortent ou ne sortent pas ; mais ce n'est pas une science parfaitement exacte.

Je vais vous donner un autre exemple qui me paraît intéressant, celui du Di-Antalvic® - antalgique de niveau II, prescrit lorsque le paracétamol ou l'aspirine ne suffisent plus. C'est, en France, un produit de consommation semi-courante. La Grande-Bretagne vient de le retirer du marché parce qu'on y a constaté quelques centaines de surdosages mortels, en fait des suicides au Di-Antalvic®. Cette usage du Di-Antalvic® n'est pas constaté en France par les centres antipoison. Donc, en France, on a décidé de ne pas retirer ce médicament qui est très prescrit, qui rend beaucoup de services, et qui, tant qu'on n'en avale pas quatre boîtes d'un coup, ne pose pas de réels problèmes. Ce niveau de risques est-il admissible ? Est-ce une bonne ou une mauvaise décision ? Aurions-nous dû protéger les gens contre eux-mêmes ? Notre responsable de la pharmacovigilance dit qu'alors, il faudrait aussi «retirer» le métro et l'eau de javel, et elle n'a pas complètement tort !

**P. de Brem. -**

Vous avez l'impression, monsieur, qu'on n'est pas forcément très bien informé des effets secondaires des médicaments.

*J'ai plutôt l'impression que nous sommes sous la «dic-tature» du médecin. M. Tout-le-Monde n'a pas les connaissances que vos intervenants ont. On lui dit : «prenez tel produit», et c'est tout. Ma question était d'ordre philosophique : sauver une vie, mais à quel prix ? Philosophiquement parlant, le but final du médicament et de la santé n'est-il pas le bonheur ?*

**P. de Brem. -**

Le but est avant tout la santé, je crois. Je retiens toutefois votre question éthique, et je crois que vous avez

raison, il faut faire attention au médecin qu'on choisit, mais justement, un médecin, cela se choisit.

*Dans le prolongement des propos de M<sup>me</sup> Wargon sur le calcul des risques, j'aurai aimé apprendre un certain nombre de choses sur ce qu'on appelle les médicaments de seconde intention, et savoir si ces médicaments sont destinés à devenir première intention. Quelle est leur situation dans la pharmacopée ?*

**P. de Brem. -**

Je ne sais pas ce qu'est un médicament de première ou de seconde intention... Vous créez une certaine perplexité chez nos trois intervenants !

**J.-F. Zagury. -**

Au cours de mes études, on m'a appris que le médicament de première intention est celui qui est, *a priori*, le plus efficace chez la plupart des gens, et donc celui qu'on commence par prescrire. S'il se révèle inefficace, on prescrit alors un médicament de deuxième intention, c'est-à-dire un médicament qui peut être efficace le cas échéant, là où le médicament qui est le plus souvent efficace ne l'a pas été.

**E. Wargon. -**

Je les définirais de la même manière.

De temps en temps, on est amené à autoriser des produits pour lesquels le rapport bénéfices/risques n'est pas forcément le meilleur, mais dont on pense qu'ils peuvent être efficaces chez des patients pour lesquels le premier traitement n'a pas marché. Encore une fois, c'est très fréquent dans le contexte du cancer ou du sida, où il faut essayer plusieurs traitements pour trouver celui qui va marcher. Mais cela survient aussi pour des pathologies plus répandues comme, par exemple, l'hypercholestérolémie avec les statines : une nouvelle statine est récemment arrivée sur le marché, *a priori* plutôt réservée aux patients dont on n'a pas réussi à stabiliser la cholestérolémie avec les premières statines déjà sur le marché ; cela ne signifie pas que ce médicament est moins bon, mais qu'il a un mode d'action différent, avec un risque qui peut être plus élevé chez certains patients, et que, par conséquent, on le réserve aux patients qui n'ont pu être stabilisés par les traitements courants.

Comme je l'ai dit, le développement d'un médicament continue après sa mise sur le marché, et il est possible qu'au fur et à mesure de la recherche, ce médicament trouve une cible de première ligne, qu'on ne sait pas encore définir.

*Je voudrais d'abord faire une remarque sur ce qui a été dit à propos des quatre boîtes d'antalgique. Je considère que tous les médicaments sont des poisons : si vous en prenez trop, vous en mourrez. C'est pour moi un postulat de base.*

*Ma question a trait à la filière naturelle. Je m'explique : pendant des centaines d'années, on a utilisé des produits naturels pour soigner les gens, puis, comme on est devenu très malin, on a réussi à synthétiser ces molécules et à en faire des médicaments tout à fait modernes ; mais encore récemment, on utilisait par exemple les feuilles de buis pour en tirer le Taxotere® utilisé dans le traitement du cancer du sein, donc un produit naturel. Cette filière est-elle abandonnée ou sommes-nous si malins que nous n'avons plus besoin de la nature et savons tout synthétiser ?*

**J. Martinez. -**

Le Taxotere® dont vous parlez n'est pas tiré du buis mais de l'écorce d'if. Je précise qu'on est parvenu, au laboratoire de Gif-sur-Yvette, à extraire cette substance des aiguilles d'if, qui, elles, se renouvellent, ce qui a permis d'éviter de détruire tous les ifs en les coupant au tronc.

Les produits naturels restent une source très importante de production de médicaments. Dans des temps plus anciens (et encore maintenant d'ailleurs), on se soignait avec des extraits de produits naturels, ce qui était très bien, puis on a évolué un peu en cherchant, parmi les nombreux produits contenus dans les extraits, ceux qui étaient inactifs et ceux qui étaient actifs, et en essayant de les séparer. On a ainsi fabriqué, à partir de ces produits naturels, des médicaments un peu plus puissants et élaborés, mais qui restaient les mêmes. Puis, on a modifié ces produits purifiés à partir de produits naturels, pour leur donner soit plus de spécificité afin d'éviter les effets secondaires, soit plus de résistance pour permettre d'en prendre moins souvent, etc.

Ce cheminement existe toujours : on essaye de déterminer ce qui est actif dans un produit naturel - si c'est un seul produit, c'est facile ; si c'est un mélange, c'est plus compliqué. Puis on essaye de modifier ce produit naturel isolé à partir d'une plante pour lui donner plus d'efficacité et moins d'effets secondaires. C'est la manière dont on procède encore aujourd'hui.

**E. Wargon. -**

Il existe encore des produits qui proviennent d'extractions naturelles. Par exemple le Tamiflu® dont tout le monde parle beaucoup et qui est le seul antiviral qui semble à peu près efficace contre la grippe aviaire, vient d'une variété particulière d'anis étoilé, même si, ensuite, celle-ci passe par un procédé de cinquante phases de purification et que le produit final ne ressemble plus vraiment à un produit naturel.

**P. de Brem. -**

Il y a une dizaine d'années ou plus, on parlait beaucoup d'ethnomédecine. L'idée était d'envoyer des médecins, des ethnologues dans des pays qu'on ne connaît pas toujours très bien pour observer leurs pratiques médicales, car on se disait qu'au cours des âges, ils avaient

acquis des pratiques dont on pourrait tirer un certain bénéfice. On n'en parle plus du tout aujourd'hui. Qu'en est-il ?

**J. Martinez. -**

Si, on en parle même beaucoup. Il y a toujours des chercheurs qui vont dans la forêt amazonienne ou ailleurs pour rencontrer des peuplades et étudier leurs médecines traditionnelles. En revanche, il existe maintenant une législation qui protège les pays qui fournissent les plantes pour ces médecines traditionnelles, afin d'éviter que des pays dits «plus avancés» ne les pillent, sans qu'il y ait de retour sur investissement.

Je citerai l'exemple des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril®, Enalapril®, etc.), qui traitent l'hypertension. La découverte de ces médicaments vient de l'observation d'une peuplade d'Indiens qui traitait l'hypertension en utilisant du venin de crotale. On a cherché ce qui, dans le venin de crotale, permettait de faire baisser la pression artérielle, et l'on a trouvé une substance, que la chimie a modifiée pour la rendre plus résistante, plus absorbable, plus facile à utiliser, et cela a donné tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antihypertenseurs très puissants et aujourd'hui très utilisés.

*Quelle est la part de compétition et de coopération qui existe entre les différents organismes de recherche dans le monde ?*

**J. Martinez. -**

En France, vous avez deux grands organismes de recherche dédiés aux médicaments : l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) et bien sûr les universités en collaboration avec ces deux organismes. Il n'y a pas de compétition entre les organismes puisque des personnes peuvent se trouver dans le même laboratoire et y effectuer des recherches ou du développement sur les médicaments en étant affiliées soit à l'un soit à l'autre des deux organismes. Tous les pays n'ont pas des organismes de ce type. La recherche sur le médicament passe par les universités dans la majorité des pays. Aux Etats-Unis, vous avez le NIH (National Institutes of Health), basé à Washington mais qui a beaucoup de laboratoires à travers le pays. Il n'y a pas vraiment de compétition entre les différents organismes mais plutôt une coopération très étroite.

**P. de Brem. -**

Mais il y a beaucoup de compétition entre les laboratoires pharmaceutiques...

**J. Martinez. -**

Oui, mais la compétition est stimulante. Il y a de la compétition entre les différents laboratoires qui travaillent sur les mêmes sujets, mais contrairement à ce

qu'on pourrait croire, la compétition est associée à une très étroite collaboration. Constamment, les gens se rencontrent, échangent leurs résultats pour essayer de faire progresser plus vite la recherche dans ces secteurs.

**P. de Brem. -**

Je ne parviens pas à vous croire totalement... Compte tenu des sommes en jeu, et les laboratoires pharmaceutiques n'étant pas des «enfants de cœur», on imagine bien qu'on garde des secrets, qu'on ne dit pas tout. Par exemple, en ce qui concerne l'obésité, un marché gigantesque est en train de s'ouvrir, et vous voudriez nous faire croire qu'il y a un partage des secrets de fabrication...

**J. Martinez. -**

Il y a deux stades. Au stade précoce, où l'on étudie la maladie et le médicament, on a une compétition importante avec une très forte coopération. A partir du moment où l'on connaît bien la pathologie et où l'on sait vers quelle cible on se dirige, et qu'un laboratoire, public ou privé, a une molécule qui est active dans ce domaine, évidemment tout est «cadenassé» et tous les travaux qui se poursuivent sur cette molécule sont brevetés, protégés, parce qu'il y a des retombées financières directes. Mais toute la phase précédente est une phase de très forte coopération malgré la compétition. Il faut donc distinguer ces deux stades.

*L'expérience du Vioxx® peut-elle avoir une incidence sur votre approche de l'acceptation des médicaments ? Où en est la recherche sur la sclérose en plaques, qui est une maladie très ancienne mais où les progrès depuis 50 ans sont quand même très modestes ?*

**E. Wargon. -**

Je vais essayer de répondre de manière synthétique mais ce n'est pas évident. Le Vioxx®, le Celebrex® et tous les médicaments de la classe des coxibs, sont des produits qui ont apporté un bénéfice indiscutable dans le traitement de la douleur rhumatismale ou arthritique aiguë, et qui avaient démontré qu'ils faisaient moins de «trous» dans l'estomac que la génération précédente de produits. Depuis le début de la mise sur le marché, nous avons un doute qui ne nous a pas empêchés - nous collectivement c'est-à-dire l'AFSSAPS, l'Agence européenne du médicament, la FDA (Food and Drug Administration) -, de mettre ce médicament sur le marché. Ce doute sur la tolérance cardiovasculaire du produit n'était concluant ni dans un sens ni dans l'autre parce que les données que nous avons au moment de la mise sur le marché ne permettaient pas d'avoir un avis très précis sur la nature du risque cardiovasculaire. Il faut savoir que le Vioxx® est un médicament qui devait, selon son mode d'emploi, le fameux résumé des caractéristiques des produits, être administré pour des douleurs aiguës. C'est donc un médicament qui devait être administré par

périodes d'une semaine ou de dix jours au moment des crises aiguës et être arrêté entre les crises. Il n'était donc pas censé être administré de manière chronique.

Vers le début de l'été 2004, le laboratoire Merck a sorti des résultats d'essais cliniques dans une nouvelle indication du Vioxx®. Donc le même produit mais testé dans le cancer du côlon, selon le principe énoncé précédemment : on a un produit et l'on cherche à quoi il peut bien servir d'autre que ce pourquoi on sait qu'il marche. Dans cette indication, le Vioxx® était pris tous les jours, chroniquement, à quatre fois la dose utilisée dans la douleur arthritique, et l'on a constaté que le risque cardiovasculaire, au-delà de 18 mois continus de traitement, augmentait de façon significative - infarctus ou événement cardiovasculaire au sens large. Pour les agences de régulation, cette information ne conduisait pas à retirer immédiatement le Vioxx® du marché. Cela conduisait juste à dire : ce médicament ne marche pas dans le cancer, ne doit pas être pris chroniquement, ne doit pas être pris trop longtemps, doit être pris à faible dose. Si Merck n'avait pas décidé de retirer le produit, nous aurions adressé une lettre aux médecins - nous leur en adressons des dizaines par an pour leur expliquer comment évolue le rapport bénéfices/risques d'un produit - pour les informer que ces médicaments devaient être pris sur une courte durée. Nous avons d'ailleurs fait, deux mois avant le retrait du Vioxx®, ce que nous appelons une mise au point, c'est-à-dire un petit document de recommandations, sur l'usage des coxibs, qu'on avait assez largement médiatisé.

**P. de Brem. -**

Pfizer, qui commercialise le Celebrex®, qui est le «petit frère» du Vioxx®, ne l'a pas retiré du marché.

**E. Wargon. -**

Pfizer a publié des résultats d'essais en octobre 2004, qui disaient exactement la même chose que les résultats d'essais de Merck dans la même indication cancéreuse, et Pfizer n'a pas retiré son produit ; ni la FDA, ni l'Agence européenne du médicament, ni aucune agence au monde n'a retiré le Celebrex®.

Cette affaire ne change pas fondamentalement notre approche, mais montre à quel point nous avons du mal à faire comprendre la manière dont nous travaillons et gérons les risques. Encore aujourd'hui, l'opinion générale est que le système a globalement failli en laissant le Vioxx® arriver sur le marché, ce qui n'est pas notre point de vue.

**J.-F. Zagury. -**

Ce qu'on reproche à Merck, n'est-ce pas d'avoir caché des résultats d'essais cliniques qui montraient, dès 2001 ou 2002, qu'il existait des risques cardiaques ?

**E. Wargon. -**

Il y a eu effectivement une polémique sur cette étude. L'étude en elle-même était connue et versée au dossier

d'AMM, et c'est la raison pour laquelle j'ai dit qu'il y avait un signal cardiovasculaire mais que nous avions quand même autorisé le produit parce que, dans ce cadre, il était difficile de conclure et que ce signal ne nous paraissait pas suffisamment inquiétant. La polémique a rebondi récemment parce que des investigateurs de l'étude ont révélé qu'en fait, ils n'avaient pas signalé la totalité des accidents cardiovasculaires qui s'étaient produits au cours de l'étude et que le chiffre donné dans l'étude était faux. Si c'est le cas, c'est effectivement très grave.

**P. de Brem. -**

M. Zagury, sur la question concernant la sclérose en plaques...

**J.-F. Zagury. -**

La sclérose en plaques est une maladie extrêmement grave, et il y a tout même des traitements qui ont été développés ces quinze dernières années, notamment des petits peptides, que mes collègues connaissent sans doute mieux que moi. Mais aussi, compte tenu du mécanisme de la maladie qui est une maladie auto-immune, où l'on a une hyperactivation du système immunitaire, on a développé, grâce aux connaissances fondamentales sur l'immunité, de nouvelles molécules, les cytokines, qui sont des molécules qui existent naturellement dans le corps humain et qui contrôlent la vie et la prolifération des cellules du système immunitaire. L'administration d'interféron bêta aux patients - traitement assez lourd avec des effets secondaires importants - permet d'obtenir, dans 30 % des cas, une nette amélioration de tous les paramètres cliniques et biologiques ; lorsqu'on fait une RMN du cerveau des patients, on observe que les plaques sont en réduction chez ces patients traités à l'interféron bêta. On a donc quand même une petite amélioration grâce à ces traitements d'immunothérapie. On ne peut pas dire qu'il n'y a pas eu de progrès, mais il est certain qu'on ne traite ainsi que 30 % des patients et pas 100 % puisque ce traitement n'est efficace que pour 30 % d'entre eux.

**E. Wargon. -**

Pour l'instant, on comprend mal le fonctionnement et le mécanisme de la sclérose en plaques : ce qui génère une poussée, pourquoi chez certaines personnes et pas chez d'autres... L'étiologie de la maladie est, je crois, encore assez mal connue.

Nous avons été confrontés au sujet de la sclérose en plaques à travers une polémique sur le rôle éventuel de la vaccination anti-hépatite B dans le déclenchement de cette maladie. C'est un sujet que nous avons creusé et que nous avons retourné dans tous les sens. Une dizaine d'études épidémiologiques ont été faites, qui ne sont pas concluantes. L'une des difficultés pour trancher est qu'on ne sait pas bien ce qui déclenche une poussée de sclérose en plaques ou une atteinte démyélinisante au sens large.

**J.-F. Zagury. -**

Pour revenir sur ce débat de l'éventuelle induction de scléroses en plaques par le vaccin contre l'hépatite B, il faut voir que ce vaccin a protégé des millions de personnes de l'hépatite B, et que le taux de scléroses en plaques déclenchées par le vaccin serait de l'ordre d'un cas pour 50 000 ou 100 000 personnes vaccinées. Quand on sait que sur 100 000 personnes vaccinées, il y en a probablement 10 000 ou 20 000 qui sont réellement exposées au virus de l'hépatite B et que cette vaccination protège, la question du risque lié au vaccin se pose différemment.

**P. de Brem. -**

Ou, plutôt, la question ne se pose plus !

**E. Wargon. -**

En fait, la question que vous posiez, au plan individuel, de savoir qui décide pour moi du rapport bénéfices/risques acceptable est encore beaucoup plus compliquée pour les vaccins parce que là, c'est à l'échelle d'une population : qui décide qu'on est prêt à admettre x événements indésirables liés à une vaccination pour protéger des millions de personnes d'une maladie ? C'est un sujet qui n'est pas tranché, qui va devenir de plus en plus compliqué, et qui motive probablement le rejet partiel de la vaccination que l'on constate aujourd'hui.

*Vous parlez du rôle des organismes de recherche ; pourriez-vous préciser la répartition des efforts de recherche entre les organismes nationaux, tels que le CNRS ou l'INSERM, ou internationaux s'il en existe, et les laboratoires pharmaceutiques ?*

**J. Martinez. -**

La recherche publique est en principe destinée - ou l'était du moins à l'origine - à s'occuper plus de recherche fondamentale, c'est-à-dire à comprendre les mécanismes qui gouvernent telle ou telle activité, telle ou telle pathologie. C'est encore vrai, mais ce n'est plus exclusif puisque maintenant vous entendez de plus en plus parler de *valorisation* : il faut «valoriser», il faut que la recherche publique soit «valorisée», etc. La valorisation de la recherche publique ne peut se faire qu'au travers de l'industrie privée parce que la recherche publique n'a pas les moyens - et ce n'est pas son rôle - de valoriser une molécule en la développant, en réalisant toutes les études nécessaires. Même les laboratoires privés n'ont plus les moyens de développer tout seuls un médicament car cela coûte trop cher, et donc ils doivent se regrouper pour unir leurs efforts.

Telle était la répartition à l'origine : recherche publique axée sur tout ce qui était fondamental et recherche privée axée sur l'application, donc une utilisation de la recherche fondamentale faite dans le public pour valoriser au travers des laboratoires de recherche privés.



***Comment cela se passait-il ? Les laboratoires pharmaceutiques achetaient-ils aux organismes publics des droits ou les travaux, ou payaient-ils une participation - comme on paye un brevet ?***

**J. Martinez. -**

Cela se passait et se passe toujours ainsi. Dans les laboratoires de recherche publique, il y a un manque de financements pour fonctionner. L'argent, on le trouve en grande partie auprès des laboratoires privés avec ce qu'on appelle des contrats de collaboration, qui définissent une certaine recherche à effectuer en concertation et en collaboration entre le laboratoire privé et le laboratoire public. Les termes du contrat définissent les obligations des uns et des autres et les avantages que les uns et les autres en retireront si l'on parvient jusqu'au stade du médicament. Actuellement, la recherche privée apporte pas mal d'argent aux laboratoires de recherche publique sur des sujets qu'ils développent en collaboration. Evidemment, si ces recherches sont valorisées et aboutissent à un médicament, les bénéfices sont partagés entre le public et le privé. C'est le cas du Taxotere®, dont on a parlé tout à l'heure, et qui est une merveilleuse réussite et un exemple de collaboration public/privé.

**J.-F. Zagury. -**

Je suis tout à fait d'accord avec M. Martinez et il faut dire que cette symbiose public/privé est encore plus évidente aux Etats-Unis où, dans les mêmes universités, vous avez parfois des *start-ups* ou même des entreprises qui collaborent avec des chercheurs qui, eux, sont plus fondamentalistes. Donc les chercheurs du public sont là pour créer de nouveaux médicaments, et le privé est là pour en faire le développement, c'est-à-dire pour valider leur utilisation chez l'animal, puis chez l'homme, et faire les essais cliniques, qui coûtent extrêmement cher.

***La publicité qui est faite par la Sécurité sociale pour l'utilisation des génériques n'est-elle pas finalement un peu bizarre dans la mesure où elle supprime des bénéfices pour les laboratoires concernés, bénéfices qui étaient utilisés pour la recherche et dont la diminution conduit, par voie de conséquence, à moins de recherche dans ces laboratoires ? Cela n'a-t-il pas finalement un effet tout à fait pervers ?***

**E. Wargon. -**

Le modèle économique de vie d'un médicament, c'est 20 ans de brevet. Durant ces 20 ans de brevet, l'entreprise a, en gros, 10 ans pour passer de l'idée à la mise sur le marché, et 10 ans pour récolter les fruits du monopole - le brevet étant le monopole sur le produit en tant que tel. Quand le brevet arrive à son terme, le produit tombe dans le domaine public et il est naturel que des génériques soient alors mis sur le marché, ce qui permet à la société

de faire des économies. Ce modèle économique est donc, à mon avis, assez viable.

***Dans un premier temps...***

**E. Wargon. -**

Il me faut nuancer le discours de l'industrie pharmaceutique qui vous explique que les profits d'aujourd'hui sont la recherche de demain. Les profits d'aujourd'hui sont d'abord les profits des actionnaires d'aujourd'hui et des fonds de pension d'aujourd'hui, et quand vous regardez le chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques, vous avez sur 100 environ : 15 à 20 de recherche, 30 de marketing, et le reste de dépenses d'exploitation au sens large.

Bien sûr, il faut inciter à la recherche. Inversement, on peut dire que, s'il n'y avait pas de génériques, les médicaments constitueraient des rentes de situation qui n'inciteraient pas les laboratoires à créer de nouveaux produits pour maintenir leur « pipeline » et garantir qu'ils continuent à avoir des produits rentables. L'un des moteurs de la recherche de l'industrie pharmaceutique est le fait que les grands produits vont tomber dans le domaine public et perdre leur brevet, et qu'il faut donc absolument arriver avec des innovations de nouveau protégées parce que sinon, l'entreprise n'est pas viable.

**P. de Brem. -**

Merci pour cette réponse très éclairante !

***Vous avez parlé de la recherche en pédiatrie ; comment peut-on concevoir le consentement éclairé du malade en pédiatrie ?***

***Pourriez-vous faire un point sur la thérapie génique, dont vous avez dit deux mots au début de cette rencontre - on n'en parle plus dans les journaux, qui ne s'intéressent plus qu'à la grippe aviaire !***

**E. Wargon. -**

Le consentement éclairé en pédiatrie est en général le consentement éclairé des parents. En fonction de l'âge de l'enfant, on impose ou l'on suggère une discussion avec l'enfant pour lui faire prendre conscience de la proposition qu'on lui fait, mais le consentement éclairé qui est prévu par les textes est signé par les parents, et il ne peut en être autrement. De même, c'est le tuteur pour les personnes sous tutelle, ou la famille pour les personnes qui sont dans le coma, qui signent le consentement.

**P. de Brem. -**

*Quid de la thérapie génique ?*

**J. Martinez. -**

Les recherches en thérapie génique continuent. Je pense qu'elles sont porteuses de beaucoup d'espoir, surtout pour les maladies génétiques. Mais ces recherches

se heurtent au problème de savoir comment faire pénétrer un gène dans le noyau d'une cellule sans effets secondaires qui soient trop néfastes. Si l'on parvenait à faire pénétrer un gène de façon inoffensive dans le noyau d'une cellule et à l'insérer à la place du gène déficient ou manquant, pratiquement, tout le reste de la chaîne fonctionnerait. On utilise actuellement des virus, des molécules chimiques, pour essayer de transporter et de faire pénétrer des gènes.

**P. de Brem. -**

On utilise des virus comme vecteurs de ces gènes, mais ce sont des virus inactivés bien sûr.

**J. Martinez. -**

Inactivés, mais avec tous les problèmes que cela peut poser. C'est le principal souci, actuellement, de la thérapie génique.

**E. Wargon. -**

On a quand même un exemple, même s'il est difficile. Il s'agit d'un essai clinique de thérapie génique conduit par le P<sup>r</sup> Alain Fischer sur des enfants dits «enfants bulles», qui ont un déficit immunitaire grave. Le P<sup>r</sup> Fischer a traité une douzaine d'enfants, sur lesquels une dizaine se portent très bien et dont deux ont développé une leucémie. On n'est pas encore certain de comprendre ce qui a induit la leucémie chez ces deux enfants. Heureusement celle-ci a pu être soignée dans les deux cas et l'essai clinique a pu reprendre. Donc c'est un peu ce que vous expliquiez : le gène a bien pénétré dans le noyau de la cellule et l'a réparé, mais pour deux enfants cela a induit une nouvelle maladie et l'on n'est pas sûr de comprendre pourquoi.

*J'ai l'impression que l'analyse qui prévaut en ce moment est que les nouveaux médicaments coûtent de plus en plus cher et qu'on en trouve de moins en moins. A contrario, la recherche fondamentale est très fructueuse, en particulier par les outils d'analyse, les outils de calcul qui existent. Partagez-vous cette analyse ?*

**P. de Brem. -**

De moins en moins de médicaments qui coûtent de plus en plus chers - quatre ou cinq nouveaux médicaments par an, je crois.

**E. Wargon. -**

C'est peut-être lié aux standards de développement qui se sont beaucoup accrus. Si, aujourd'hui, venaient devant les agences du médicament des produits autorisés il y a 20 ou 30 ans, ceux-ci n'obtiendraient plus leur AMM parce que les développements se sont complexifiés et le niveau de preuve attendu et les standards exigés sont plus élevés. Donc, indépendamment d'autres critères, il y a peut-être le fait que le niveau d'exigence a augmenté.

**P. de Brem. -**

Etes-vous d'accord sur le fait qu'il y ait moins de médicaments ?

**J. Martinez. -**

Oui, bien sûr.

**P. de Brem. -**

Ils coûtent plus chers, pourtant M. Zagury laissait entendre que c'était plutôt le contraire, grâce à la bio-informatique en particulier...

**J.-F. Zagury. -**

Ils sont plus chers à la vente, mais ne coûtent pas nécessairement plus cher au développement. Mais il faut prendre en compte le nombre d'essais qui ont été fait.

**P. de Brem. -**

On fait plus d'essais aujourd'hui pour un médicament.

**J. Martinez. -**

On est beaucoup plus exigeant dans la mise sur le marché d'un médicament qu'on ne l'était auparavant.

On trouve effectivement de moins en moins de nouveaux médicaments. En 2004, il y a eu 19 médicaments qui ont reçu l'AMM au niveau international. Sur ces 19 médicaments, 5 étaient considérés comme des nouveaux médicaments. Les 14 autres étaient soit des améliorations de médicaments existants, soit des médicaments dont on avait modifié le mode d'administration, soit une combinaison de médicaments, soit une forme différente, mais n'étaient pas vraiment des nouveaux médicaments.

**P. de Brem. -**

Il faut dire aussi que pour soigner les nouvelles maladies, il n'y a pas que les médicaments, il y a aussi la prévention et beaucoup d'autres actions qu'on peut mettre en œuvre.

**J. Martinez. -**

En fait, c'est une question philosophique qu'on peut se poser : si l'on réfléchit bien, des médicaments au sens de «substances qui soignent une maladie», il n'y en a pas beaucoup. En dehors des antibiotiques, et des vaccins qui préviennent l'apparition d'une maladie ou qui la stoppent au début, il n'existe pas beaucoup de substances qui *soignent* les maladies : tout le reste, ce sont des médicaments qui améliorent l'état du patient pour lui permettre lui-même d'éliminer la maladie. Le médicament les aide à mieux passer le cap de la maladie, à ne pas entrer en contact avec d'autres infections. Mais de vrais médicaments, c'est-à-dire des substances qui guérissent une maladie, il n'y en a guère hormis les antibiotiques.

**Quand on parle de médicaments, il est aussi intéressant de parler de prescription. Pourriez-vous nous parler des nouvelles façons de prescrire - je pense notamment au concept de médecine personnalisée ? Vous parlez à l'instant d'antibiotiques et l'on a l'exemple de l'antibiothérapie, qu'on a utilisée de façon un peu abusive et qui a conduit à l'émergence de résistances. Pouvez-vous nous parler de la meilleure utilisation des médicaments et de la meilleure prescription par les médecins ?**

**J. Martinez. -**

Je ne suis pas médecin et je ne peux donc pas vous parler de la meilleure prescription, mais je peux vous dire que je ne suis pas sûr que les résistances aux antibiotiques viennent exclusivement du fait qu'on en a fait un usage abusif car des souches résistantes se seraient développées à un moment ou à un autre. Peut-être l'usage abusif a-t-il facilité le développement plus rapide de ces souches résistantes, mais, de par la manière dont fonctionne le vivant, il y aurait eu, de toute façon, des résistances aux antibiotiques. Il y a des résistances à ce type de médicaments parce que ce sont de vrais médicaments, c'est-à-dire des molécules qui tuent le pathogène, la bactérie. En réaction, la bactérie essaie de trouver comment elle peut résister, comment elle peut s'en sortir, comme le fait tout être vivant quel qu'il soit, fut-il un pathogène. De même pour les virus : il y a des résistances aux virus parce que ceux-ci se défendent contre l'agresseur, ce que fait tout le monde, ce que nous faisons tous ici, tous les jours, parce que se défendre contre l'agresseur, c'est la vie. On ne peut pas reprocher au pathogène de se défendre contre ses agresseurs, car cela fait partie du cycle normal de la vie ! En revanche, les autres médicaments ne tuent pas directement le pathogène et il y a donc beaucoup moins de résistances.

**E. Wargon. -**

Pour apporter un élément de réponse pour ce qui est de la prescription, mais c'est une question qui pourrait nous occuper un certain temps, la question de la prescription est *grosso modo* celle de la relation entre le médecin et son patient. C'est une question extrêmement «culturelle» : si vous regardez les statistiques, on prescrit en moyenne, en France, quatre ou cinq médicaments par consultation, alors que dans certains pays on en prescrit zéro ou un. En France, il est de tradition que lorsque vous allez chez le médecin, vous en ressortiez avec une ordonnance pour des médicaments. Si vous allez consulter un médecin pour un rhume et qu'il vous prescrit des mouchoirs en papier, normalement vous ne retournez plus chez lui et vous allez consulter son confrère ! Il y a donc un côté très culturel dans la manière dont, en France, on appréhende la relation médicale, et dans le fait qu'on a confiance dans son médecin si celui-ci vous prescrit des produits qui vont contribuer à vous soigner. C'est sur ce point, je crois, que les pouvoirs publics essayent

d'agir parce que nous avons une consommation de médicaments par tête qui doit être la première au monde, et comme, *a priori*, nous ne sommes pas plus malades que les autres, c'est probablement qu'il y a un facteur culturel qui joue.

Ensuite, on a des problèmes d'observance, c'est-à-dire que les médicaments sont beaucoup prescrits mais pas toujours forcément utilisés, ou bien pris sur une durée inférieure à celle pour laquelle ils avaient été prescrits, ou bien s'ajoutent avec d'autres médicaments qui n'ont pas forcément été mentionnés, et tout cela pour un résultat qui est globalement assez inefficace et coûteux.

**On parle de plus en plus d'entreprises biopharmaceutiques ; qu'est-ce qui différencie en fait l'entreprise pharmaceutique pure et l'entreprise biopharmaceutique ? Ces entreprises biopharmaceutiques sont-elles source d'innovations et peuvent-elles apporter des solutions à des nouvelles maladies ? Innovent-elles plus que les entreprises pharmaceutiques pures ?**

**J. Martinez. -**

Il faut faire très attention aux phénomènes de mode. Il y a une sémantique qui veut qu'à un certain moment, il y a des mots qu'il faut employer. Le mot «bio» a eu son époque, où il fallait le mettre partout. Les laboratoires pharmaceutiques qui ne sont pas qualifiés de «bio» font de la biologie aussi ! Maintenant on parle de biotechnologies, de biomatériaux, de nanomatériaux... Ce sont des termes qui permettent, à un moment donné, de frapper l'opinion - et nous avons besoin d'être frappés parce que nous nous habituons à un certain nombre de termes et que nous avons tendance, au bout d'un moment, à nous endormir un peu, et qu'il faut donc créer une nouvelle sémantique, des mots nouveaux qui vont un peu secouer l'opinion, le monde de la recherche et le monde médical. Mais ce ne sont là que des phénomènes de mode.

**E. Wargon. -**

Il y a quand même une petite différence qui est que les médicaments anciens sont plutôt des médicaments chimiques, et que, progressivement, on arrive à des produits avec une origine initiale biologique, donc qui ne sont pas synthétisés, produits de la même manière. Je crois qu'au début, le vocable «bio» visait les entreprises qui se lançaient dans des médicaments d'origine biologique, par rapport aux médicaments traditionnels qui étaient plutôt d'origine chimique.

**J. Martinez. -**

Je pense que les médicaments traditionnels sont d'origine biologique : c'est l'ethno-pharmacie. Ce sont les gens qui se soignaient avec des infusions, de l'écorce de chêne, du venin de serpent, ou que sais-je d'autre. Le médicament est parti du «bio». De toute manière, le «bio» n'est jamais que du chimique : le «bio», c'est la nature

qui fait la chimie. La chimie telle qu'on la conçoit, c'est l'homme qui la fait, mais les produits sont les mêmes.

**J.-F. Zagury. -**

Il y a eu une grande évolution depuis 60 ans. Il y a 60 ans, quand les nouvelles industries pharmaceutiques se sont créées - je pense à Roussel, à Fournier -, elles faisaient toutes seules leurs propres recherches pour élaborer leurs médicaments, en étant très déconnectées du monde universitaire et de la connaissance académique. Dans les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, avec notamment l'apport de toutes les données rassemblées sur le génome, sur la structure des molécules, etc., elles ont beaucoup réduit leurs départements de recherche et ont beaucoup plus investi dans des structures intermédiaires, soit des biotechnologies qui rassemblaient la connaissance universitaire pour faire des cibles nouvelles qu'ils présentaient à ces industries pharmaceutiques, soit directement des universitaires. Donc beaucoup d'investissements de l'industrie pharmaceutique ne vont plus dans leurs propres départements de recherche mais dans des départements de recherche universitaires comme celui de M. Martinez.

**J. Martinez. -**

Il y a un autre phénomène dont il faut tenir compte dans l'apparition de ce «bio»-quelque chose : c'est que l'évolution des technologies et des sciences fait qu'à un moment donné, on crée en quelque sorte de nouvelles sciences et qu'il faut bien les dénommer. Quand on crée ces nouvelles sciences, ces nouvelles avancées, il faut leur donner un nom qui soit nouveau.

**P. de Brem. -**

C'est un peu contradictoire puisque vous aviez l'air de nous dire que cela ne recouvrait rien jusqu'à présent !

**J. Martinez. -**

Il y a les deux. Mais quand vous créez une nouvelle science, il faut lui donner un nom.

*Les propos du P<sup>r</sup> Martinez m'incitent à être un peu impertinent. Grâce à la médecine, nous absorbons de plus en plus de chimie et la question est de savoir si l'on mesure, au niveau de la recherche fondamentale, le taux de chimie que les humains sont en train d'absorber. Certains disent que nous avons franchi des degrés très importants par rapport à ce que nous connaissons il y a une trentaine d'années. Je ne suis pas assez qualifié pour aborder ce sujet, mais une nouvelle maladie ne résulterait-elle pas d'abord de la combinaison de ces éléments chimiques à l'intérieur de notre corps - les chimistes savent que, même dans des lieux clos, il peut se produire des événements imprévisibles ou imprévus, même quelquefois des implosions ; le corps lui-même peut-il ainsi gravir la pente de la «chimisation» ? Est-ce iconoclaste ou seulement impertinent ?*

**J. Martinez. -**

Je ne pense pas que ce soit du tout impertinent. En revanche, ce n'est pas le médicament qui est la principale source de «chimie» que nous absorbons, ne serait-ce que par le simple fait qu'on ne prend un médicament en principe que lorsqu'on est malade. La principale source, ce sont tous les additifs (conservateurs...) qu'on ajoute dans les yaourts, dans le lait, dans le pain pour conserver la farine, etc. Toutes les substances chimiques que nous absorbons passent en principe par les fourches caudines de toutes nos instances de surveillance, qui en ont étudié, en long en large et en travers, les possibles effets nocifs, en fonction des quantités ingérées, etc. Mais on n'est jamais assuré, malgré toutes les précautions qu'on peut prendre, qu'une substance n'ait pas d'effets nocifs à long terme, ou sur une certaine catégorie de populations, ou parce qu'elle interagit avec «quelque chose» qu'on n'avait pas prévu, etc. Mais, je le répète, les médicaments ne sont pas la principale source, et de loin, de la «chimisation» de notre corps.

**P. de Brem. -**

Merci infiniment à M<sup>me</sup> Wargon, M. Martinez et M. Zagury d'avoir été avec nous ce soir. Merci à tous.