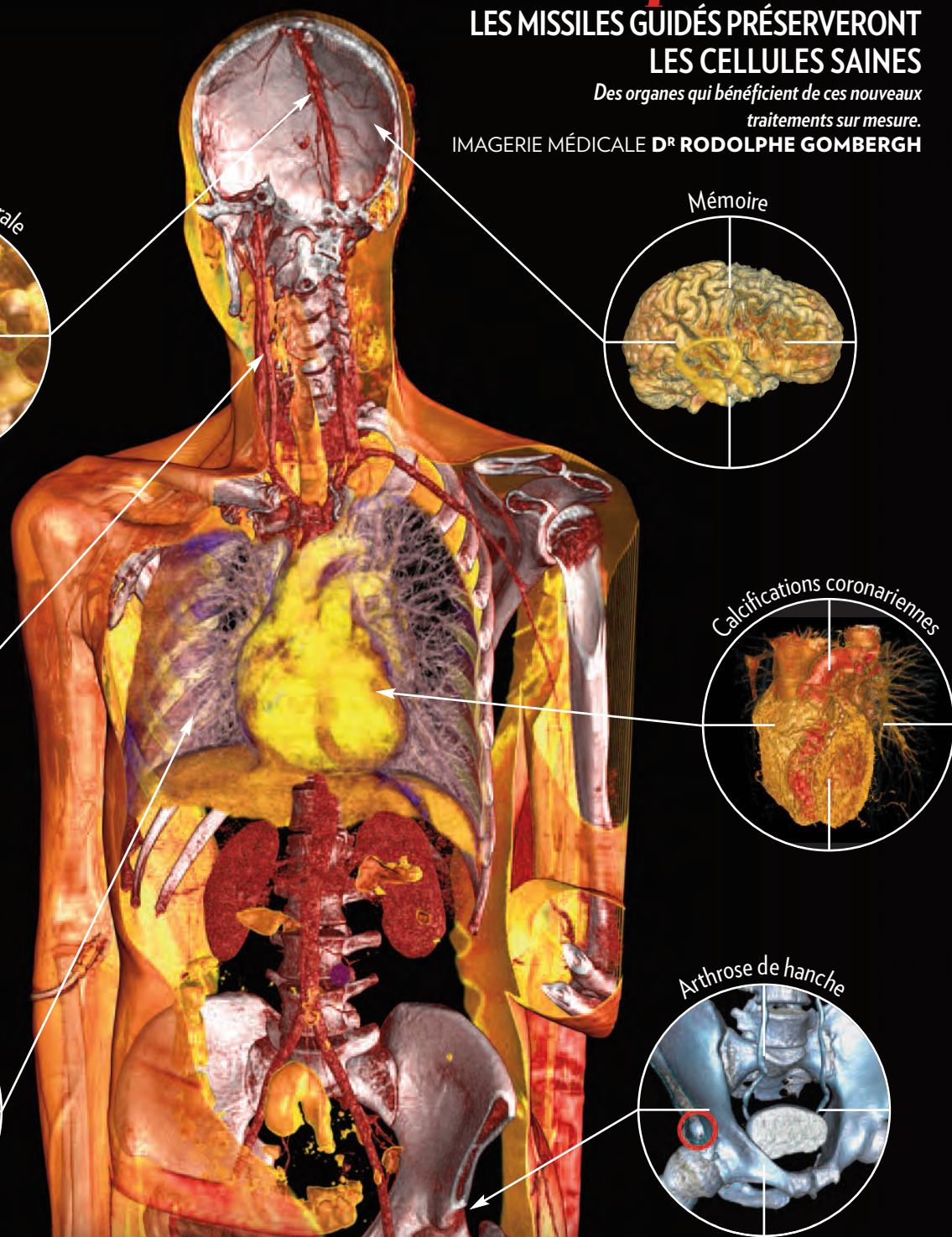


**Thérapies ciblées**

LES MISSILES GUIDÉS PRÉSERVERONT  
LES CELLULES SAINES

*Des organes qui bénéficient de ces nouveaux  
traitements sur mesure.*

IMAGERIE MÉDICALE D<sup>R</sup> RODOLPHE GOMBERGH



**MÉDICAMENTS  
DU FUTUR  
LES DÉFIS POUR 2025**

PAR SABINE DE LA BROSSÉ

# LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE DU XX<sup>e</sup> SIÈCLE A SAUVÉ DES MILLIONS DE VIES!

Une grande aventure pharmaceutique a débuté il y a un peu plus de cinquante ans. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la fabrication des premiers médicaments était artisanale. Dans les officines, considérées alors comme des lieux pleins de mystère, on fabriquait des produits qui se révélaient efficaces et sans danger apparent. Les pharmacies de l'époque privilégiaient les mélanges, comme, par exemple, le bicarbonate associé au bismuth pour traiter l'acidité digestive. Dans son livre «Les médicaments du futur» (éd. Odile

Jacob), l'académicien Pierre Joly\* raconte comment on préparait des sirops, des pommades dermatologiques ou des suppositoires dans des moules de métal. Les essais sur l'animal n'existaient pas vraiment; on appliquait directement les préparations à l'homme. «Quant aux salles d'opération, écrit le Pr Pierre Joly, les installations étaient encore rustiques et on vous endormait avec des vapeurs d'éther. Le réveil était un cauchemar! Avec nausées et rejets de bile verte.»

La première grande étape fut la découverte des sulfamides en 1937, un bond en avant gigantesque: on parvenait enfin à arrêter le développement des bactéries! En 1938, autre étape: la mise au point, par le Pr Ernst Boris Chain, de la pénicilline (découverte dix ans plus tôt par Fleming), un progrès extraordinaire! Commence alors la grande période des antibiotiques, avec notamment la streptomycine, efficace contre un fléau très répandu à l'époque: la tuberculose (pratiquement disparue aujourd'hui dans nos pays industrialisés). Dans les années 50 arrive sur le marché la cortisone, hormone miracle qui permet à de très nombreux malades atteints d'arthrose ou d'autres problèmes articulaires d'abandonner leur canne et de marcher à nouveau. C'est la fin des faux remèdes, tel le salicylate (feuilles de saule que l'on utilisait déjà dans l'Antiquité).

Un autre grand pas est franchi dans les années 52-53 avec l'arrivée des tranquillisants et, notamment, des psychotropes: il y a à peine plus de cinquante ans, les hôpitaux psychiatriques étaient encore des asiles où l'on plaçait les malades mentaux, quelle que soit leur pathologie. «Quand j'étais jeune interne, j'allais à Sainte-Anne, écrit le Pr Pierre Joly. Je me rappelle avoir approché une nuit la salle de ces pauvres malades enfermés comme dans

une prison. En entendant mes pas, ils ont pris peur... Ils criaient, c'était horrible!» Avec la commercialisation de ces nouveaux médicaments, décrits souvent comme des «camisoles chimiques», les patients peuvent aujourd'hui rester chez eux et mener une vie à peu près normale. Une révolution thérapeutique! De nos jours où 1 Français sur 6 souffre de troubles mentaux (de différents niveaux), ceux-ci ne sont plus vécus comme une honte. On ose en parler!

A la fin des années 50, on assiste au véritable essor de l'industrie pharmaceutique: en France, 300 laboratoires sont créés. Plus tard, ces entreprises pionnières sont remplacées par de véritables empires pharmaceutiques internationaux (ne pouvant fonctionner qu'à l'échelle mondiale pour amortir les dépenses de la recherche). Si, à la fin des an-



En 1912, fabrication des premiers comprimés d'aspirine.



nées 70, on parvient à réaliser des prouesses chirurgicales avec des greffes d'organes, on reste confronté à un incontournable phénomène de rejet. Mais voilà qu'en 1980, miracle! La ciclosporine arrive sur le marché, permettant enfin de transplanter des millions de malades à travers le monde.

Dès l'année 1996, formidable avancée: les chercheurs parviennent enfin à sauver des millions de vies sur la planète avec la mise au point des trithérapies pour les personnes infectées par le virus du sida.

En ce début de siècle, après la découverte du génome et la mise au point des biotechnologies, on entre dans l'ère des traitements sur mesure, ce qui va permettre de diminuer les effets secondaires des médicaments tout en augmentant leur efficacité. Et, bientôt, avec les nanotechnologies, on mettra au point des micromédicaments qui pénétreront dans l'intimité des cellules malades afin de les neutraliser. ■

\* Membre de l'Académie de pharmacie et de l'Académie de médecine.

Les cuves d'une usine ultramoderne. Les technologies actuelles permettent de mettre au point des vaccins destinés à différentes pathologies.



# LA MISE AU POINT D'UN MÉDICAMENT UN MARATHON OÙ LA PRISE DE RISQUE EST PERMANENTE!

**CHRISTIAN LAJOUX** PRÉSIDENT DE L'ORGANISATION PROFESSIONNELLE DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT (LEEM)

**Paris Match. Combien d'années sont habituellement nécessaires pour commercialiser un médicament ?**

**Christian Lajoux.** Il s'agit d'un processus long, complexe, coûteux et risqué. Un véritable marathon, puisqu'il faut en moyenne dix ans pour transformer un principe actif en médicament. Seule 1 molécule sur 100 arrive au stade d'expérimentation chez l'homme et 1 sur 10000 devient un médicament pouvant être commercialisé. Le principe actif est soit chimique, c'est-à-dire totalement élaboré en laboratoire, telle l'aspirine, soit issu de la biotechnologie, où l'on part d'un

élément vivant que l'on extrait, purifie puis qu'on synthétise, comme les vaccins.

**Comment se déroulent les étapes successives de ce long parcours ?**

Il existe différentes phases. Au début, les travaux s'effectuent toujours en laboratoire. On y étudie le mode d'action d'un produit (aujourd'hui, de plus en plus sur des modèles informatiques). Dans notre jargon, nous appelons cette phase celle de "la preuve du concept". Ensuite,

on passe à l'animal (généralement le rat ou le porc) pour effectuer des essais de toxicologie. Deux ans environ sont nécessaires pour terminer les études de ces deux premières étapes. Si on a la chance d'avoir obtenu des résultats positifs, on peut alors mettre en route des essais chez l'homme, avec trois phases d'études cliniques. A partir de là, tous les travaux vont s'effectuer sous l'étroit contrôle d'un comité d'éthique, qui assure la protection de la personne, et d'un comité scientifique, composé d'experts de la pathologie concernée.

**"La balance  
bénéfice-  
risque, c'est le  
véritable  
rapport entre  
l'efficacité  
et la tolérance  
du produit"**

**Sur combien de patients sont réalisés les premiers essais ?**

Pour ces premières études cliniques chez l'homme, où l'on va observer comment le médicament se comporte dans l'organisme, on est obligé de commencer avec très peu de patients. Les volontaires, qui doivent être en bonne santé, sont rémunérés.

**Si les résultats se révèlent satisfaisants, quelle sera la phase suivante ?**

Cette fois, les essais destinés à déterminer la bonne dose à administrer sont réalisés chez des volontaires ma-

lades (mais pas plus de quelques dizaines). Cette étape est importante, car elle va permettre d'établir le véritable rapport entre l'efficacité et la tolérance du produit. Ce qu'on appelle "la balance bénéfice-risque".

**Après les premiers essais où l'on a pu établir la balance bénéfice-risque, on passe donc à une échelle beaucoup plus importante...**

Oui, puisque, à ce stade, il s'agit d'études internationales portant sur des milliers de malades, et qui vont durer trois, quatre, cinq ans selon le type de produit. A cette étape, le coût des essais est énorme ! Les traitements sont souvent initiés en milieu hospitalier, avec un suivi en ambulatoire (les patients peuvent rentrer chez eux). Quand on a enfin obtenu, après toutes ces années, un dossier complet, positif, détaillé (toujours sous le contrôle des comités) et protégé par des brevets, on le présente aux agences d'évaluation (l'Afssaps en France, la FDA aux Etats-Unis). Ces autorités décident alors si oui ou non on pourra commercialiser le nouveau médicament. Peu de gens réalisent à quel point ces études sont onéreuses : entre 800 millions et 1 milliard d'euros ! D'où l'importance capitale de la coopération des entreprises privées avec les chercheurs et les médecins hospitaliers. Sans elle, on ne peut pas imaginer un monde du médicament. Pour les études chez l'homme, par exemple, les laboratoires travaillent étroitement avec les grands patrons d'équipes de pointe. Cette collaboration est à la base des progrès thérapeutiques, car c'est le secteur privé qui finance. Sans son apport, on resterait au niveau des études du concept.

**Une fois le médicament commercialisé, comment s'effectue la pharmacovigilance chez des millions de consommateurs ?**

Là, ce sont les médecins et les pharmaciens qui doivent rapporter les effets secondaires anormaux à un centre de pharmacovigilance ou bien à l'Afssaps. Les patients eux-mêmes ont aussi la possibilité de s'adresser à ces organismes. Et ce système de vigilance ne s'arrête jamais.

**Dans quels cas un médicament est-il retiré de la vente ?**

Il y a plusieurs raisons. 1. Il peut arriver un moment où le rapport bénéfice-risque d'un produit n'est plus comparable à celui d'un nouveau médicament qui présente moins d'effets secondaires. 2. Après de nombreuses années d'utilisation surviennent parfois chez certaines personnes des effets secondaires insoupçonnés, n'ayant pas été détectés chez les milliers de sujets d'étude et de consommateurs précédents. C'est la loi du nombre, mais c'est rare ! De toute façon, il faut bien réaliser qu'il n'existe aucun médicament sans effets secondaires. Ainsi, l'aspirine, merveilleux antalgique, présente cependant des risques, notamment hémorragiques. Chaque année, on ne retire que 1 ou 2 produits sur 10000. Il suffit de quelques heures aux pharmaciens, prévenus par l'Afssaps, pour arrêter leur délivrance.

**"Ce sont les  
médecins  
et les  
pharmaciens  
qui doivent  
rapporter  
les effets  
secondaires  
anormaux"**

**Avec cette pharmacovigilance, comment expliquer l'escalade dramatique du Mediator ?**

Ce cas est exceptionnel ! Ce médicament, développé dans les années 70, n'est pas révélateur de la façon dont on contrôle actuellement les effets secondaires chez les consommateurs. Depuis la mise en place de l'Afssaps en 1993, le système de vigilance n'a pas cessé d'évoluer, avec, en 2004, la créa-

tion d'un plan de gestion des risques, où tous les nouveaux médicaments sont soumis à une surveillance spécifique. Ensuite, quelle est la part entre les dysfonctionnements humains et ceux du système ? On peut comparer ce drame à celui d'un accident d'avion, où, après la catastrophe, il faut faire le point pour savoir s'il est survenu à cause d'un problème technique ou bien d'une erreur humaine. Ces informations sont données par la fameuse boîte noire. Avec le Mediator, nous n'avons pas de boîte noire. Ce médicament, peut-être, n'aurait-il jamais dû être commercialisé ? Le rapport bénéfice-risque a-t-il été mal évalué ? Aujourd'hui, il n'obtiendrait sans doute pas son autorisation de mise sur le marché.

**Pour l'avenir, quels sont les axes de recherche les plus porteurs d'espoir ?**

Actuellement, les équipes de recherche concentrent leurs efforts dans différents domaines. 1. Les maladies infectieuses pour lesquelles on est en panne de nouveaux antibiotiques et de vaccins. 2. Les pathologies dégénératives dues au vieillissement, dont l'Alzheimer. 3. Le cancer. Durant ces dix dernières années, on a obtenu des progrès sans précédent dans les traitements des cancers, des maladies cardio-vasculaires et quelques maladies rares (certaines myopathies). Grâce aux avancées de la recherche et à une meilleure hygiène des comportements, la durée de vie s'accroît d'un trimestre par an depuis quinze ans ! Avec les nouvelles molécules actuellement à l'étude, on peut espérer améliorer encore ce score, tout en maintenant les futurs seniors en bonne santé physique et mentale.

## **Les dangers d'Internet**

Le Web n'a pas de frontières : il existe des sites étrangers qui proposent d'acheter divers produits pharmaceutiques. Le risque est de se procurer un médicament falsifié, n'ayant pas le principe actif, le bon dosage et comportant même certaines substances dangereuses.



## CANCERS

# LES ESPOIRS QUI DEVIENDRONT DES RÉALITÉS

Pr Gilles Vassal, oncologue, pédiatre et pharmacologue, directeur de la recherche clinique à l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy de Villejuif.

### Avec les thérapies ciblées, des cancers vécus comme des maladies chroniques

Parvenir à vaincre la maladie cancéreuse est un des plus grands défis des années à venir. La prolifération anarchique de cellules malignes devenues totalement incontrôlables par le système immunitaire n'atteint pas seulement les adultes mais aussi les enfants. Cette maladie est l'un des fléaux les plus redoutés de notre époque ! Mais grâce aux travaux des chercheurs dans le monde, à leur collaboration pour conduire des études internationales sur différents continents, l'industrie pharmaceutique a déjà pu franchir une étape en mettant au point une nouvelle classe de médicaments, dite de « thérapie ciblée ». Ces produits visent précisément les anomalies spécifiques de la cellule

cancéreuse sans léser les tissus sains, et avec des effets secondaires moins sévères et différents de ceux de la chimiothérapie.

Comment agissent donc ces traitements ciblés qui constituent une si grande avancée ? Pour le Pr Gilles Vassal, leurs effets sont simples à comprendre : « En cas de leucémie, par exemple, l'imatinib inhibe la protéine anormale à

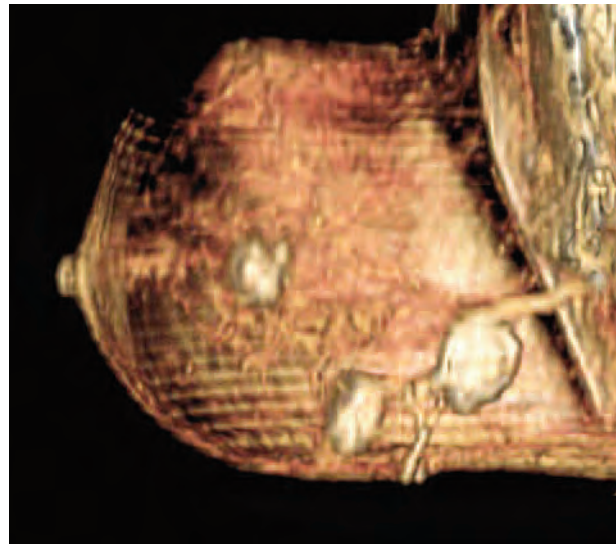
l'origine de ce cancer du sang. Un immense progrès car, auparavant, il fallait envisager une greffe de moelle osseuse. Maintenant, les patients reçoivent un traitement quotidien sous forme de comprimés. Dans les cas de cancers du sein porteurs de HER2, le trastuzumab est dirigé, tel un missile, contre un récepteur spécifique (sorte de porte d'entrée située à la surface de la cellule maligne) et va empêcher toute intrusion. Enfin, les médicaments anti-angiogéniques agissent en détruisant les vaisseaux qui nourrissent la tumeur, laquelle, affamée, se nécrose. Désormais, grâce à ces thérapies ciblées, de nombreux patients, lorsqu'ils ne peuvent pas guérir, voient leur tumeur s'arrêter de croître et parviennent alors à vivre leur cancer comme une maladie chronique. »

### En 2025 : des traitements d'immunothérapie, des vaccins thérapeutiques, des nanomédicaments...

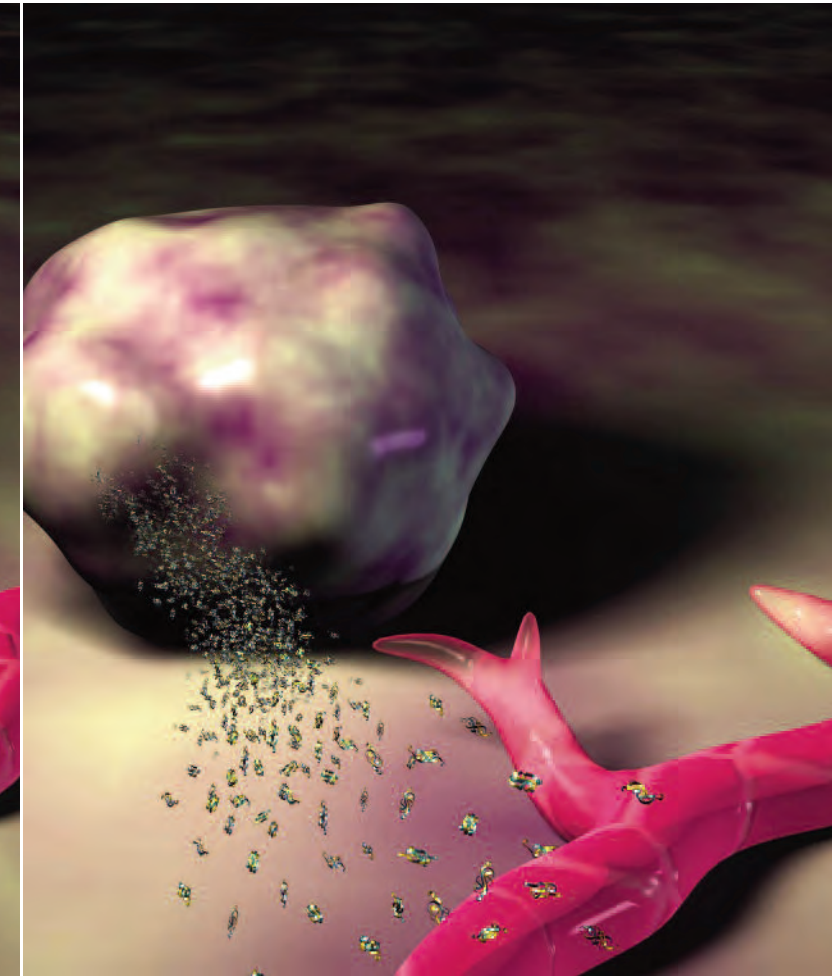
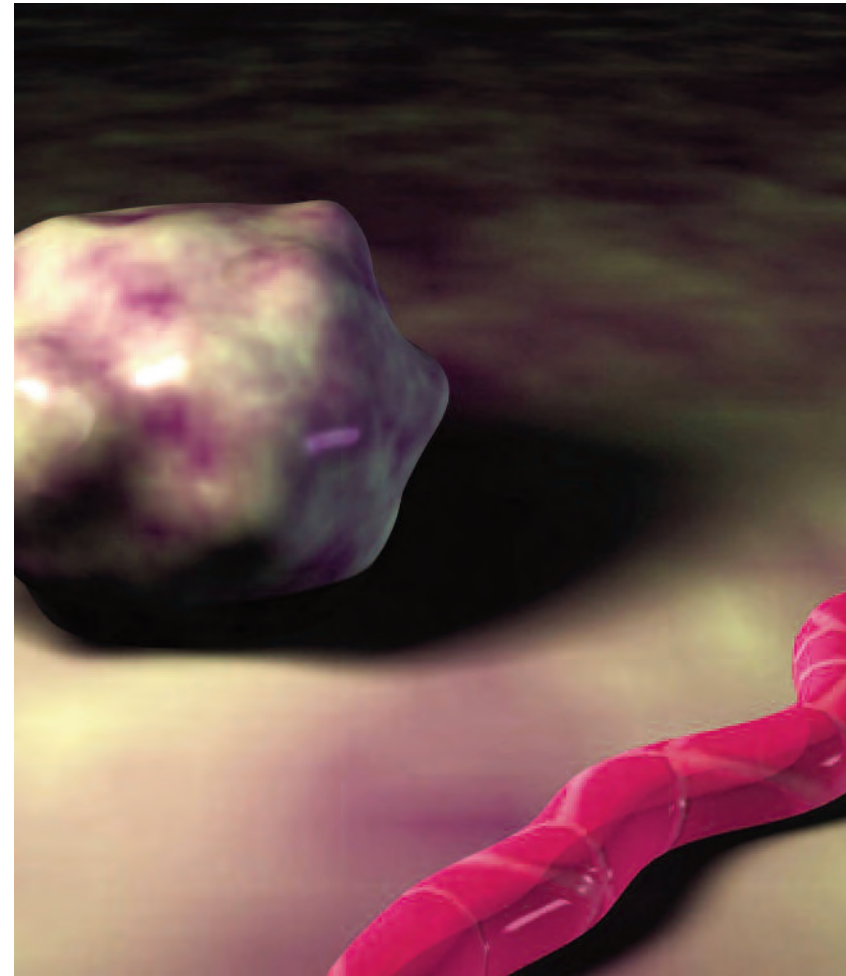
Dans le domaine, en plein essor, des thérapies ciblées, les scientifiques recherchent actuellement, pour chaque tumeur, d'autres anomalies à atteindre spécifiquement. « Une étude internationale sur le cancer du poumon est déjà prometteuse, annonce le Pr Gilles Vassal. Mais le médicament utilisé, le crizotinib, ne concerne qu'une forme particulière comportant une anomalie du gène ALK (seulement 4 % des tumeurs pulmonaires). L'étude est désormais en phase 3 avec des résultats remarquables ! » Autre axe de recherche : l'immunothérapie, qui consiste à stimuler le système de défense immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses. Jusqu'à présent, les essais s'étaient révélés décevants, mais en ce qui concerne le mélanome (dangereux cancer de la peau qui métastase), l'espoir est devenu une réalité. « Avec l'ipilimumab, précise le Pr Gilles Vassal, on est parvenu à obtenir des résultats très significatifs : ce médicament devrait être commercialisé cette année. » Avec la dernière approche anti-angiogénique, où l'on cherche à atteindre les vaisseaux que la tumeur développe elle-même pour se nourrir, de nouveaux traitements continuent à être mis au point à l'instar du cancer du rein, et de nombreuses études sont en cours pour d'autres cancers. Les vaccins thérapeutiques, autre voie de recherche, sont destinés à éduquer le système immunitaire afin qu'il reconnaisse les cellules cancéreuses comme des agents étrangers et les combatte. « Actuellement, précise le Pr Gilles Vassal, ces vaccins font l'objet d'une multitude de travaux qui cibleront particulièrement les cancers du poumon et de la prostate. »

### Bientôt des nano-anticancéreux

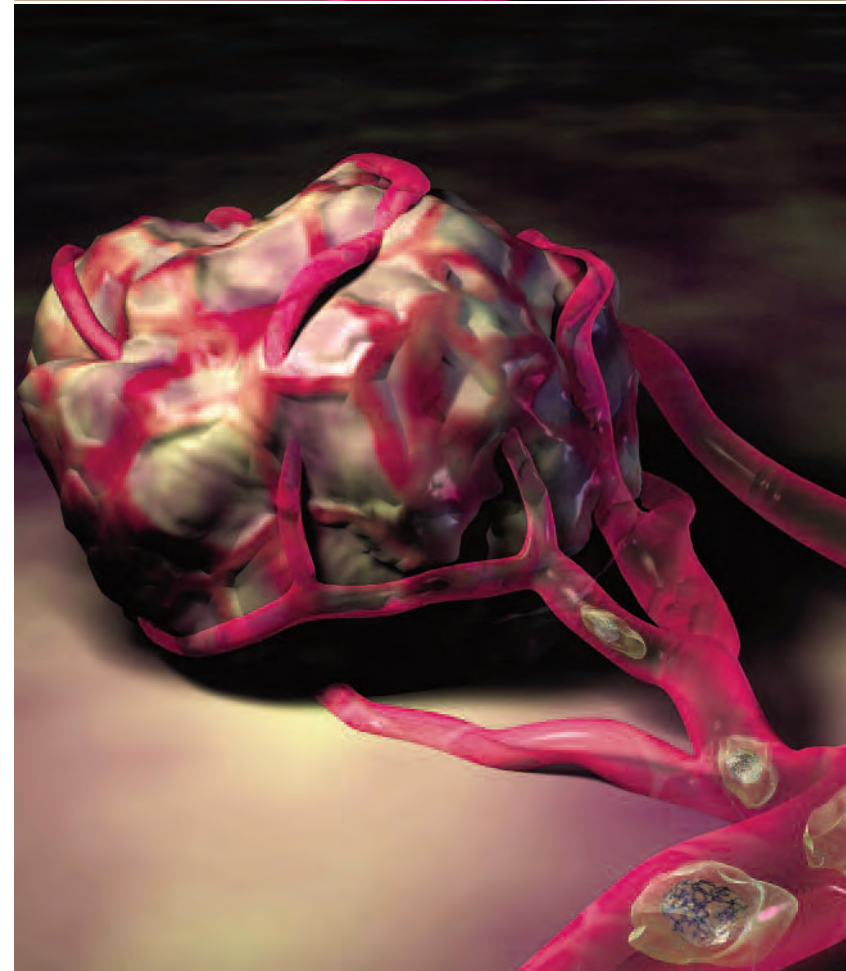
Aujourd'hui, si certains médicaments ciblés visent directement l'anomalie moléculaire des cellules cancéreuses, d'autres, pourtant très efficaces, n'ont pas cette faculté et affectent toujours les tissus sains environnants. Pour que ces derniers puissent atteindre très précisément leur cible, plusieurs équipes de chercheurs travaillent actuellement à la mise au point de nanomédicaments (lire l'encadré n° 9), destinés à les diriger vers les cellules malignes ou à pénétrer dans les tumeurs pour les nécroser sous l'action d'ultrasons ou de rayonnements.



Des tumeurs cancéreuses décelées dans un sein par un examen d'IRM en 3D du Dr Rodolphe Gombergh.



Avec la nouvelle technique par scanner de l'étude de la perfusion vasculaire, les différentes phases où la tumeur crée ses propres vaisseaux nourriciers pour pouvoir se développer.





# MALADIES CARDIAQUES

## NOUVEAUX MÉDICAMENTS, TÉLÉMÉDECINE, CELLULES SOUCHES...

Pr Jean-Noël Fabiani,  
chef de service de chirurgie  
cardio-vasculaire de  
l'hôpital européen Georges-  
Pompidou, auteur de  
« Ces histoires insolites  
qui ont fait la médecine »  
(éd. Plon).

**S**i aujourd'hui le taux de mortalité dû aux maladies cardiaques a baissé de 30 %, c'est grâce, depuis les années 50, à la prévention et aux immenses progrès pharmaceutiques et chirurgicaux. Malheureusement, l'ensemble de ces pathologies, qui touchent plusieurs millions de personnes dans notre pays (147000 morts par an), demeure un fléau. On déplore, par exemple, 80000 infarctus annuels ! « Les affections les plus fréquentes, précise le Pr Jean-Noël Fabiani, sont la maladie des coronaires, les troubles du rythme cardiaque (surtout les fibrillations atriales) et l'insuffisance cardiaque, redoutable car responsable de nombreux décès brutaux. »

### 2 Des médicaments qui ont sauvé des millions de vie

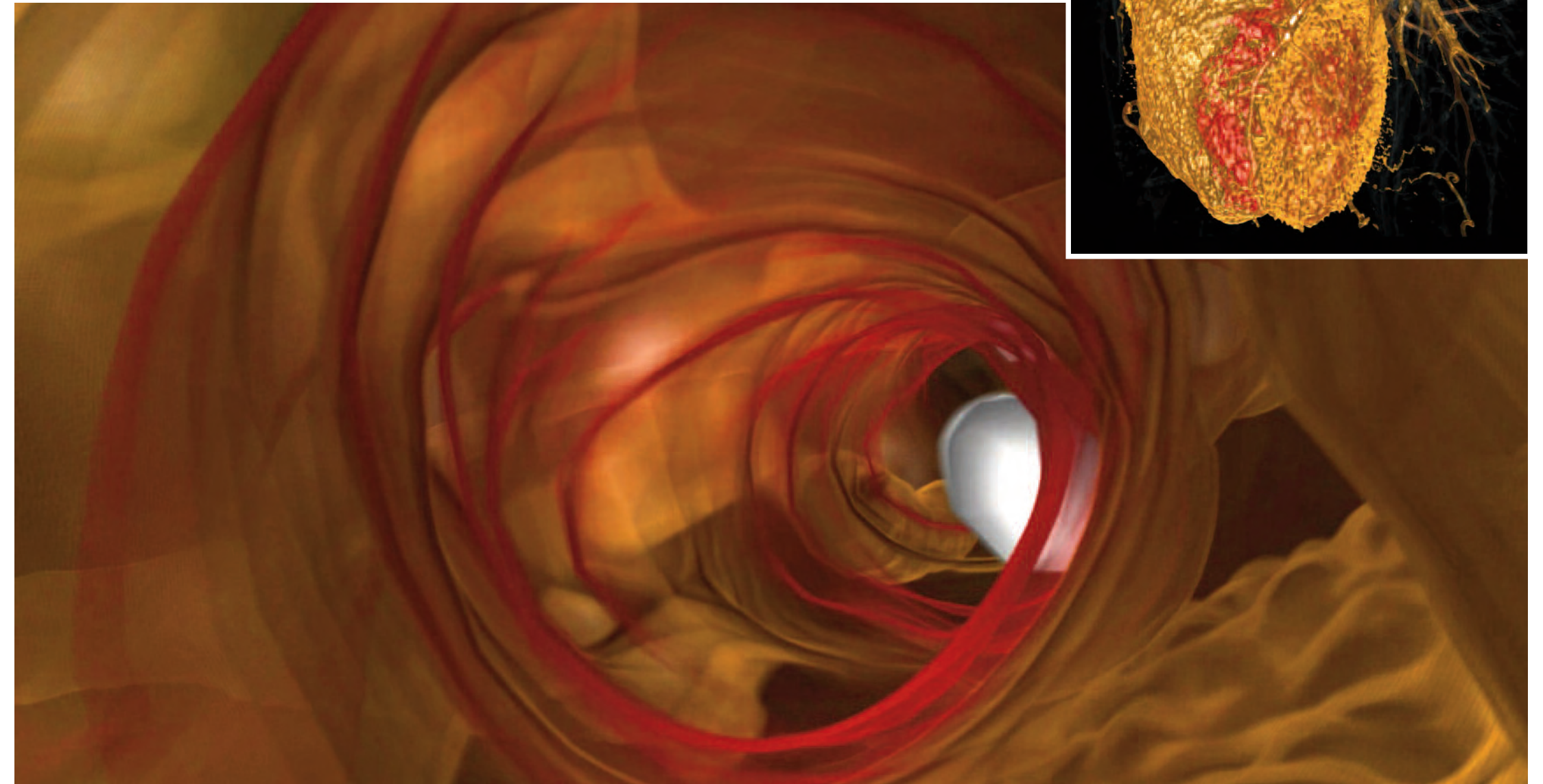
Selon le Pr Jean-Noël Fabiani, « au cours de ces dernières décennies, des médicaments d'une importance majeure ont transformé le pronostic de millions de malades à travers le monde. On peut ainsi citer quelques étapes parmi celles – nombreuses – ayant comporté un intérêt capital.

- Dans les années 50, après l'arrivée des premiers diurétiques pour lutter contre l'hypertension (traitement qui s'enrichira en 1975 avec les bêtabloquants), la commercialisation des anti-vitamine K a permis de traiter avec efficacité les fibrillations atriales (trouble du rythme cardiaque).
- Dans les années 80, on a assisté à une véritable révolution avec la mise au point de la ciclosporine, drogue antirejet qui a autorisé les transplantations cardiaques.
- En 2009, la commercialisation de l'ivabradine dans le traitement des insuffisances cardiaques a apporté des améliorations considérables.

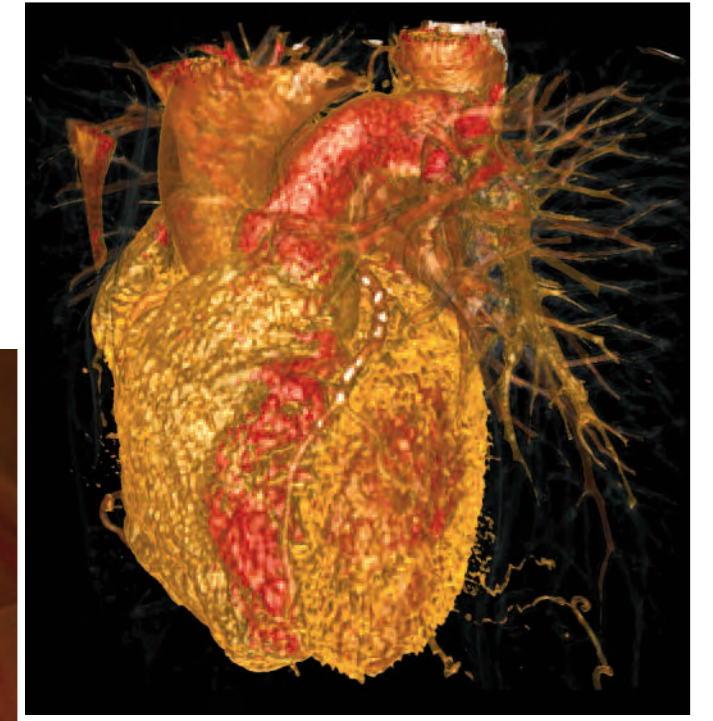
### Au niveau de la recherche

Certains travaux sont très prometteurs ; d'autres, déjà bien avancés. Prenons l'exemple de la formation d'une thrombose : les anticoagulants actuels, tels les anti-vitamine K, obligent les patients à effectuer en permanence des dosages de la coagulation et ont l'inconvénient d'augmenter les risques hémorragiques, en particulier les accidents vasculaires cérébraux (AVC). « Dans les mois qui viennent, annonce le Pr Jean-Noël Fabiani, de nouveaux anticoagulants, plus faciles à utiliser car ne nécessitant pas de contrôles sanguins aussi rapprochés, vont être testés chez les malades. En cas de succès, on espère pouvoir les mettre sur le marché dans les deux ou trois prochaines années. »

« Autre axe de recherche : un nouveau traitement pour certains troubles du rythme cardiaque, comme l'arythmie. Jusqu'à présent, on a administré aux malades de l'amiodarone, qui rétablit un rythme régulier du cœur. Mais ce médicament a l'inconvénient d'entraîner souvent une hyperthyroïdie. De ce fait, on ne peut le pres-



Scanner en 3D du  
Dr Rodolphe Gombergh :  
plaques d'athérome  
calcifiées en  
coronarographie virtuelle.  
Ci-dessous, plaque  
d'athérome calcifiée dans  
une coronaire.



crire à vie, alors que les patients en ont un besoin permanent et de façon définitive. La recherche s'oriente vers des produits de la même famille, moins toxiques pour la thyroïde. Mais la mise au point de nouvelles molécules actives doit faire l'objet d'études longues et coûteuses, de façon à s'assurer qu'elles ne présentent aucun effet secondaire grave. Cela explique les délais importants entre la découverte d'un nouveau médicament et sa mise sur le marché.

Pour mieux surveiller l'action des médicaments afin de les adapter au cas par cas, l'avenir est probablement à la télémédecine. « Il s'agit, poursuit le Pr Jean-Noël Fabiani, d'introduire une puce électronique miniaturisée (de la taille d'un grain de riz) au contact

d'une artère, qui donnera ainsi en permanence le débit cardiaque et la tension artérielle par un signal communiquant avec un téléphone portable (placé dans la poche du malade). Ce signal sera ensuite envoyé par Wi-Fi à l'ordinateur du médecin qui pourra évaluer l'efficacité du traitement. Nous étudions actuellement cette technique chez l'animal (des moutons) dans notre laboratoire de recherche, à l'hôpital Georges-Pompidou. Aux Etats-Unis, une compagnie privée a pris de l'avance : elle est déjà passée à des études chez l'homme, qui semblent très intéressantes. Seul problème : si le patient a un accident cardiaque à 2 heures du matin, qui se trouvera devant l'ordinateur ? Il va falloir mettre au point un système particulier de surveillance. »

### 3 Les espoirs des cellules souches et de la thérapie génique

« Pour régénérer le tissu cardiaque défaillant, explique le Pr Philippe Ménasché\*, le procédé consiste à cultiver des cellules souches en laboratoire (lire l'encadré n° 6) pour les transformer en cellules du cœur. Celles-ci seront ensuite introduites dans le muscle cardiaque. Comme nos premiers essais avec des cellules souches adultes s'étaient révélés décevants, nous avons cette fois mis en route une étude avec des cellules souches embryonnaires sur 6 patients. Nous ne sommes pas les seuls : de nombreuses équipes dans le monde travaillent actuellement sur cette approche. Autre piste de recherche : pour les troubles du rythme, la thérapie génique consiste à introduire un gène pour remplacer celui, déficient, qui intervient dans les contractions du cœur.

\* Chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges-Pompidou.