

La Conception de Médicaments avec Dr Paul Janssen



Raconté par Paul Lewi,
ancien collaborateur de Dr. Paul Janssen

Dans cette monographie, j'aimerais raconter quelque chose sur la recherche et sur la personnalité de Docteur Paul Janssen, le fondateur de Janssen Pharmaceutica. Ses collaborateurs l'appelaient toujours Docteur Paul par respect et par affection. Tout comme d'autres collègues, j'ai eu la chance de travailler à ses côtés pendant plus de 40 ans.

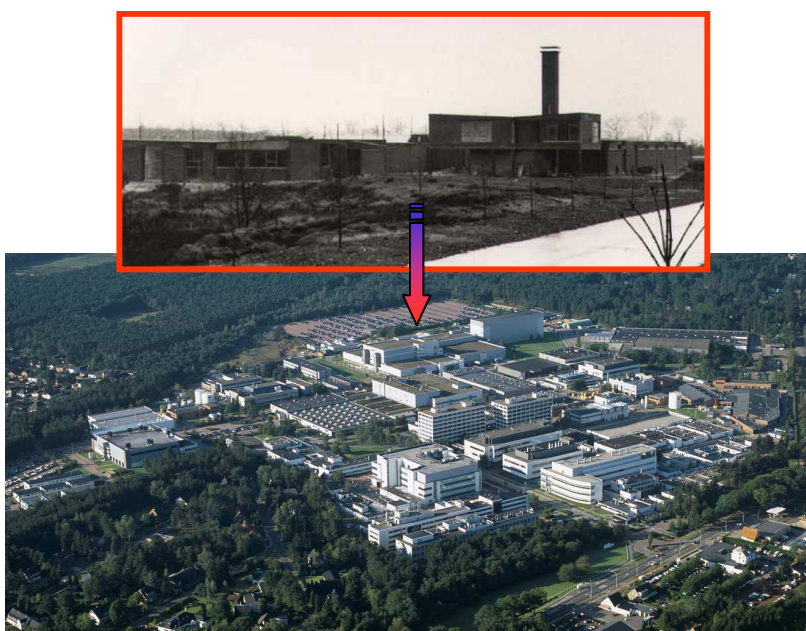


Fig.1 Les laboratoires Janssen d'hier (1957) et d'aujourd'hui.

Notre premier bâtiment de recherche était plutôt exigu. Il abritait à la fois la chimie et la pharmacologie. À l'époque, il n'y avait rien d'autre. Après une cinquantaine d'années, le site

de recherche est devenu un grand village avec plus de 3000 collaborateurs.

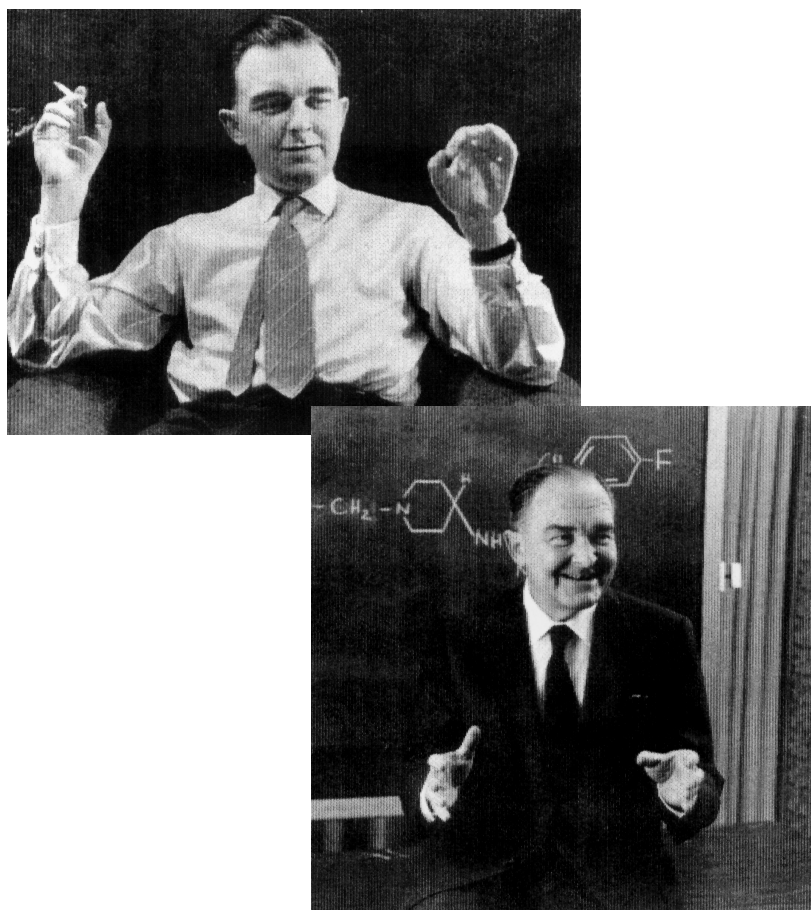


Fig.2 Docteur Paul Janssen durant les premières années et à l'apogée de ses activités de recherche.

Lorsque j'ai rencontré Docteur Paul Janssen pour la première fois, il venait de terminer ses études de médecine. 40 ans plus tard, Paul Janssen est devenu le chercheur le plus prolifique de tous les temps.

En voyant ces deux photos, on dirait que Docteur Paul était très intéressé par la pêche. Il semblerait qu'au début, il allait pêcher un gros poisson ou si vous voulez un grand médicament. Bien que certains poissons étaient plus petits que d'autres, la pêche était très fructueuse. Par ailleurs, Docteur Paul Janssen a fondé le laboratoire de recherche médicinale le plus réputé du monde.

Très vite, le laboratoire a connu un grand succès et a accueilli un très grand nombre de visiteurs comme vous. Les visiteurs ne comprenaient pas d'où venait ce succès. À l'époque, notre laboratoire était petit et notre équipement était fabriqué en majeure partie dans nos propres ateliers. La plupart des chercheurs n'avaient pas de diplôme académique. Pour répondre à la question «à quoi Janssen doit-il son succès ?», je pense que le secret de la réussite de Janssen était dû à la personnalité du fondateur. Je vais vous expliquer pourquoi.

Il faut savoir que les ancêtres de Paul Janssen étaient des paysans connus pour leur obstination et leur ténacité. Ils se laissaient guider plutôt par le bon sens et la jugeote. Ils disaient : «Ne croyez pas ce que les gens disent ou écrivent.» Ils disaient aussi : «Quelquefois, il vaut mieux faire les choses différemment.» Peut-être dit-on la

même chose dans beaucoup d'autres pays. Paul Janssen a hérité de cette mentalité rurale. Le grand rêve de Paul Janssen était de découvrir des médicaments synthétiques et d'en déterminer les propriétés pharmacologiques à l'aide de tests simples. Dans ces années-là, personne ne pensait que ce serait possible. Heureusement, le père de Paul Janssen avait fondé une petite société pharmaceutique qui produisait des médicaments classiques tels que des compléments vitaminés ou des extraits organiques. Bien que le père Janssen voulait que son fils travaille dans son usine, Paul Janssen a décidé de suivre sa propre voie. Finalement, son père a mis un garage et 4 assistants à la disposition de son fils.

Un an plus tard, Paul Janssen et son équipe avaient synthétisé 500 nouveaux composés chimiques. Ce qui est remarquable est que 7 de ces 500 composés chimiques sont devenus des médicaments. Actuellement, une telle chose serait impensable.

Aujourd'hui, le composé numéro 79 (isopropamide iodide) serait qualifié de «blockbuster». Il s'agissait d'un médicament contre les douleurs et les ulcères gastriques. Il faut savoir que nous venions de sortir de la Seconde Guerre Mondiale. Les gens mangeaient plus et de façon plus variée ce qui a conduit à des effets secondaires tels que des douleurs gastriques et des ulcères. Ce

médicament qui a très vite connu un immense succès a également contribué à l'expansion rapide du laboratoire.

Après le développement rapide du laboratoire, Paul Janssen a été contraint d'organiser son laboratoire. Il avait remarqué que les grandes sociétés pharmaceutiques organisaient leur recherche de façon verticale, tout comme le reste de l'entreprise d'ailleurs. Leur organisation ressemblait à une pyramide avec un directeur général au sommet, des présidents, des vice-présidents, des directeurs, des chefs de division et finalement des gens qui travaillent au labo. Il y avait beaucoup de managers dans les bureaux et relativement peu de gens dans les laboratoires.

Janssen, voulait au contraire créer une organisation horizontale. Il organisait sa recherche autour de scientifiques compétents, sans ordre hiérarchique et sans rapportage. Je vais essayer de vous expliquer ce concept à travers quelques exemples concrets.

Lorsque notre colonie est devenue indépendante au début des années soixante, beaucoup de Belges sont revenus d'Afrique où ils étaient actifs depuis des dizaines d'années dans des services sanitaires ou vétérinaires de la colonie. Paul Janssen leur a dit : «Venez chez nous, nous avons du travail pour vous.»

Un de ces coloniaux était passionné voire même obsédé par les parasites. Janssen n'avait jamais pensé développer des médicaments antiparasitaires auparavant. Il a donc demandé conseil aux spécialistes du marketing qui lui ont répondu que le marché des antiparasitaires n'était pas rentable. Puisqu'en ce temps-là, les antiparasitaires actifs et sûrs étaient quasi inexistants et leur marché était donc très restreint.



Fig.3 Parasitologues au travail à Beerse après leur retour d'Afrique.

Mais Janssen était impressionné par la connaissance et par l'expérience de ce chercheur hors du commun et trouvait dommage qu'une telle expertise reste inexploitée. Il a donc mis un petit labo à la disposition du parasitologue. Imaginez une table, deux chaises, un microscope, quelques éprouvettes et une assistante. Le parasitologue avait pour mission de tester près de 10.000 composés, que nous avons déjà synthétisés, en appliquant les tests les plus simples. Docteur Paul voulait tout savoir sur la parasitologie pour être en mesure de poser des questions sur les travaux de recherche en cours.

Après un an de travail acharné, la petite équipe scientifique a développé les premiers antiparasitaires efficaces et sûrs. Il s'agissait du tétramisole et du lévamisole. Dans les années qui ont suivi, le laboratoire a développé 8 autres antiparasitaires dont mébendazole.

Un autre scientifique revenu du Congo était un mycologue passionné par les champignons et les levures. Le mycologue a été soumis au même scénario que le parasitologue. Docteur Paul a de nouveau demandé conseil à ses marketeurs qui lui ont répondu que le marché des antimycosiques était entièrement saturé. À l'époque il existait cependant déjà quelques antifongiques tels que la

griséofulvine, l'amphotéricine et la nystatine avec d'importants effets secondaires.

Malgré cela, Docteur Paul Janssen a décidé de donner une chance au mycologue. Il a donc mis un petit labo à la disposition du scientifique avec une table, quelques chaises, des éprouvettes, un microscope et une assistante. Le chercheur avait pour mission de développer des tests aussi simples que possibles afin que Docteur Paul puisse les comprendre et soit en mesure de suivre les travaux de recherche de son collaborateur.



Fig.4 Mycologue au travail à Beerse après son retour d'Afrique.

Après un an et demi de travail, le laboratoire Janssen a développé le premier antimycosique

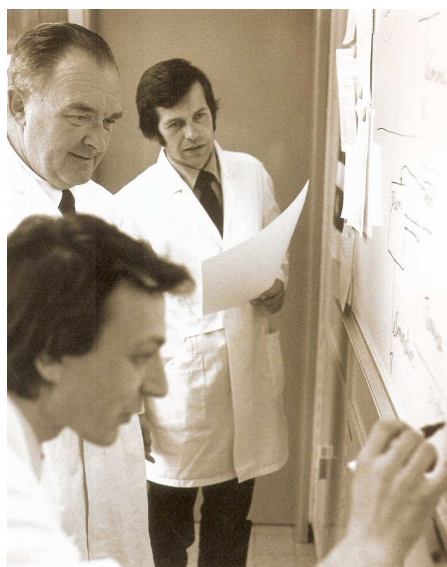
actif et sûr, à savoir le miconasole. Plus tard, 12 autres antimycosiques ont été mis sur le marché, le dernier en date est l'itraconasole.

Les autres scientifiques qui sont venus rejoindre notre équipe ont connu le même sort. Il arrivait souvent que l'on embauchait des gens pour leurs talents spécifiques sans pour autant qu'il y ait de poste vacant. Janssen disait que le laboratoire devait se conformer aux compétences de ses scientifiques et pas inversement. Le laboratoire est devenu un organisme plutôt qu'une organisation établie.

Janssen ne donnait pas d'ordres. Il demandait plutôt à ses collaborateurs de lui faire part de leurs idées intéressantes et de leurs propres projets. Il leur posait toujours la même question : «Quoi de nouveau ?» Il ne dirigeait pas le labo de son fauteuil mais passait la plupart de son temps dans les laboratoires. À l'heure actuelle, on ne voit plus beaucoup de directeurs dans les laboratoires puisqu'ils sont obligés de participer à des tas de réunions et de voyager fréquemment.

Chaque jour, Janssen faisait le tour des laboratoires. Lorsqu'il entrait au labo, la première question qu'il posait était : «Quoi de nouveau ?» La réponse des collaborateurs était généralement toute prête. Lorsque Docteur Paul se rendait dans le labo suivant, quelqu'un se mettait à taper sur

les radiateurs avec une petite cuillère pour avertir les autres collaborateurs : «Attention ! Docteur Paul arrive ! Préparez-vous à avoir du nouveau !» Il arrivait aussi que les gens gardaient quelques informations pour en faire part à Docteur Paul en «période creuse».



Figs.5 et 6 Docteur Janssen discute d'une nouvelle molécule synthétique avec ses chimistes et écoute la proposition de ses pharmacologues au sujet d'un nouveau test.

La première photo montre Docteur Paul lors d'une discussion avec ses chimistes pendant son tour de labo quotidien. La première question qu'il posait à ses collaborateurs était : «Quoi de nouveau ?» ou encore «Est-ce que vous avez une

idée intéressante ou pensez-vous à un nouveau projet en particulier ?»

Sur la seconde photo, Docteur Paul suit attentivement la présentation de ses pharmacologues au sujet d'un nouveau projet.

Janssen n'a jamais empêché ses scientifiques de poursuivre un projet en particulier s'ils étaient convaincus de la réussite de leur projet et s'ils étaient prêts à le défendre quand les difficultés apparaissaient. Janssen admirait davantage le courage que l'intelligence de ses collaborateurs. Il disait qu'on fait preuve de courage lorsque tout semble être perdu et quand on se retrouve le dos au mur.

Lorsqu'on demandait au Docteur Paul quelle était sa fonction au laboratoire de recherches il répondait invariablement : «Je suis le dirigeant de l'orchestre».

Paul Janssen était aussi un excellent chimiste. Dans une phase très précoce, il a étudié le motif chimique «phényle-propyle-amine» présent dans bon nombre de composants biologiques actifs dont les structures chimiques sont liées à la morphine.

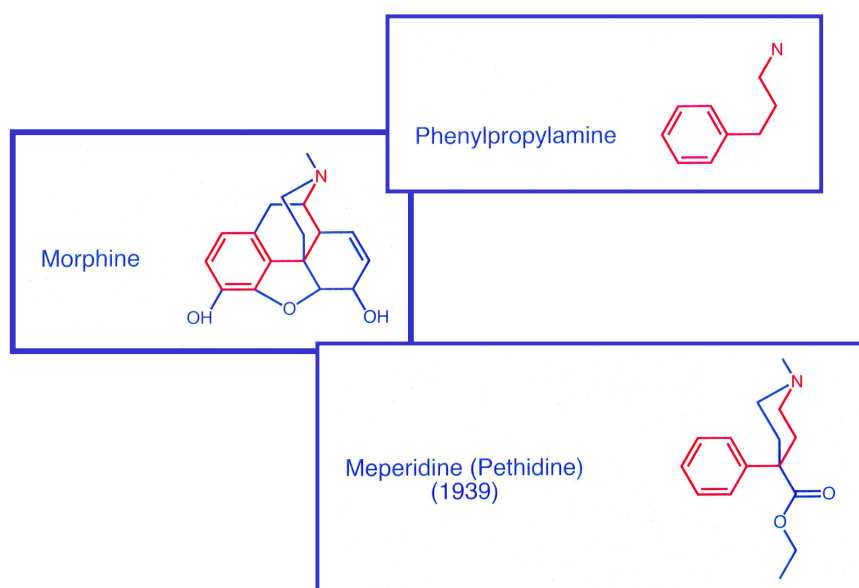


Fig.7 Phényle-propyle-amine.

Sur cette figure on peut voir que le motif «phényle-propyle-amine» est présent dans les structures chimiques de la morphine et de la péthidine. Le motif est composé d'un anneau phénylique, d'une fonction aminée représentée par un atome d'azote et par une chaîne de trois atomes de carbone qui lie les deux.

Janssen savait que les moindres variations chimiques pouvaient occasionner des différences pharmacologiques importantes. C'est pourquoi, il a commencé ses travaux de recherche en créant des variations sur la formule du motif «phényle-propyle-amine» et a développé des antispasmodiques, des antidiarrhéiques et des analgésiques puissants.

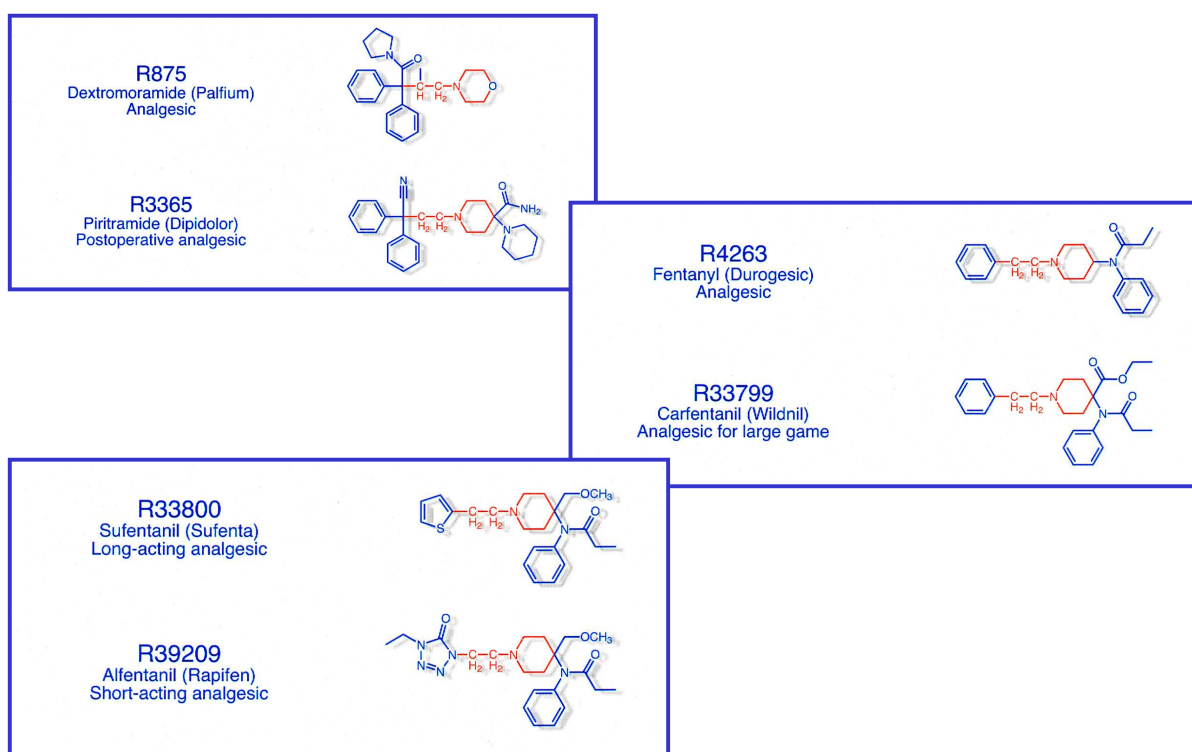


Fig. 8 Une sélection des analgésiques de la Janssen Research.

Cette figure nous montre quelques composants analgésiques sélectionnés issus de la Janssen Research. La première découverte importante dans ce domaine était le dextromoramide, un analgésique à effet central pour le traitement des douleurs chroniques sévères. Il a été très vite suivi par l'analgésique postopératoire piritramide. Le motif chimique «phényle-propyle-amine» est évident dans ces structures. Notez que de moindres variations dans la structure chimique peuvent conduire à des différences pharmacologiques et cliniques importantes.

Un beau jour, un chimiste a proposé de synthétiser un composé basé sur le motif «phényle-éthyle-amine». Ici, l'anneau phénylique est lié à une fonction amine par une chaîne de deux atomes de carbone au lieu de trois comme c'est le cas dans le motif d'origine «phényle-propyle-amine». Cette idée a conduit à la découverte de fentanyl qui est devenu un 'blockbuster' lorsqu'il a été développé sous la forme d'un patch transdermique.

Pour le développement des analgésiques plus récents tels que sufentanyl et son analogue alfentanyl à action courte, l'anneau phénylique a été remplacé par d'autres anneaux aromatiques.

Tous nos composants ont été testés sur leur activité analgésique. Pour les analgésiques centraux, il s'agit du simple test de la plaque chaude (réchaud à café ou à thé). Si on met une souris ou un rat sur une plaque chaude, l'animal va se mettre à lécher ses pattes pour enlever la chaleur. En leur administrant un analgésique central, les animaux sont très agités et essaient de sauter de la plaque chaude.



Fig.9 Le test de la plaque chaude pour effets analgésiques.

Cette photo montre comment on applique le test de la plaque chaude pour mesurer l'activité analgésique d'une molécule. On utilise un chronomètre pour mesurer la durée avant que l'animal ne lèche ses pattes.

En administrant une nouvelle molécule particulière, on a toutefois observé une réaction inverse chez les rats et les souris. On aurait dit que les animaux étaient tranquilisés. Ils ne bougeaient plus, ils restaient assis sur la plaque chaude sans se soucier de la chaleur. Il semblait que cette nouvelle molécule était plutôt destinée à la psychiatrie qu'à l'anesthésie. Pour s'en

assurer, Paul Janssen a contacté un psychiatre renommé et a envoyé un échantillon de la nouvelle molécule dans la clinique psychiatrique qu'il dirigeait.

Quelque temps plus tard, quelque chose de très spectaculaire a eu lieu dans cet établissement psychiatrique. Une jeune personne a été hospitalisée avec une crise psychotique sévère. Le patient était très agressif et avait des hallucinations sévères. Le psychiatre se souvenait soudain de l'échantillon de la molécule que Janssen lui avait fait parvenir. Il savait que la molécule avait déjà été soumise à des tests d'innocuité sur des rats et des chiens. On a donc décidé d'injecter quelques milligrammes du produit au patient psychotique. L'effet était immédiat et surprenant. L'antipsychotique issu de la nouvelle molécule s'avérait être un produit puissant et à action rapide.

Il s'agissait de la toute première étude clinique de l'halopéridol chez l'humain. Étude clinique à laquelle une seule personne a participé. Mais le résultat était très convaincant. Au bout d'un an d'études cliniques, halopéridol a été approuvé par les autorités et mis à la disposition des médecins et des patients.

Ce qui manquait, malgré tout, c'était un test spécifique sur l'activité antipsychotique chez les

animaux. Heureusement, Docteur Paul Janssen connaissait un médecin qui accompagnait les coureurs cyclistes pendant les principales compétitions sportives. À l'époque, beaucoup de cyclistes prenaient de l'amphétamine pour améliorer leurs performances. Le médecin avait observé des symptômes psychotiques typiques chez certains de ces coureurs. On devait même les arrêter physiquement et les arracher de leur vélo quand la course était terminée. Ces coureurs drogués avaient également un comportement stéréotype tant au niveau du langage qu'au niveau des mouvements.

Au laboratoire, les rats qui ont été traités à l'amphétamine, montrent également un comportement stéréotype et agité.

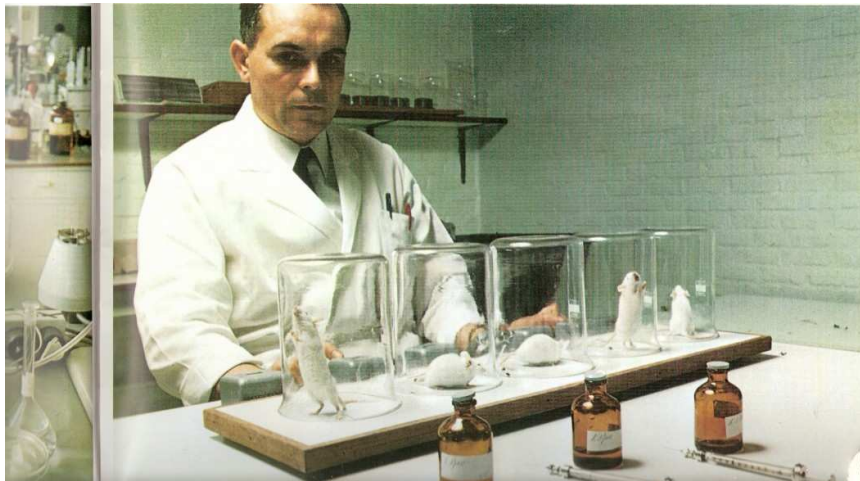


Fig.10 Observation du comportement des animaux de laboratoire.

Ces effets peuvent être inhibés par des antipsychotiques tels que halopéridol et ses analogues. Ces modèles animaliers simples et fiables nous ont beaucoup appris sur l'effet de nos molécules sur le système nerveux central. Au total, 17 antipsychotiques ont été développés par la Janssen Research dans une période de 40 ans.

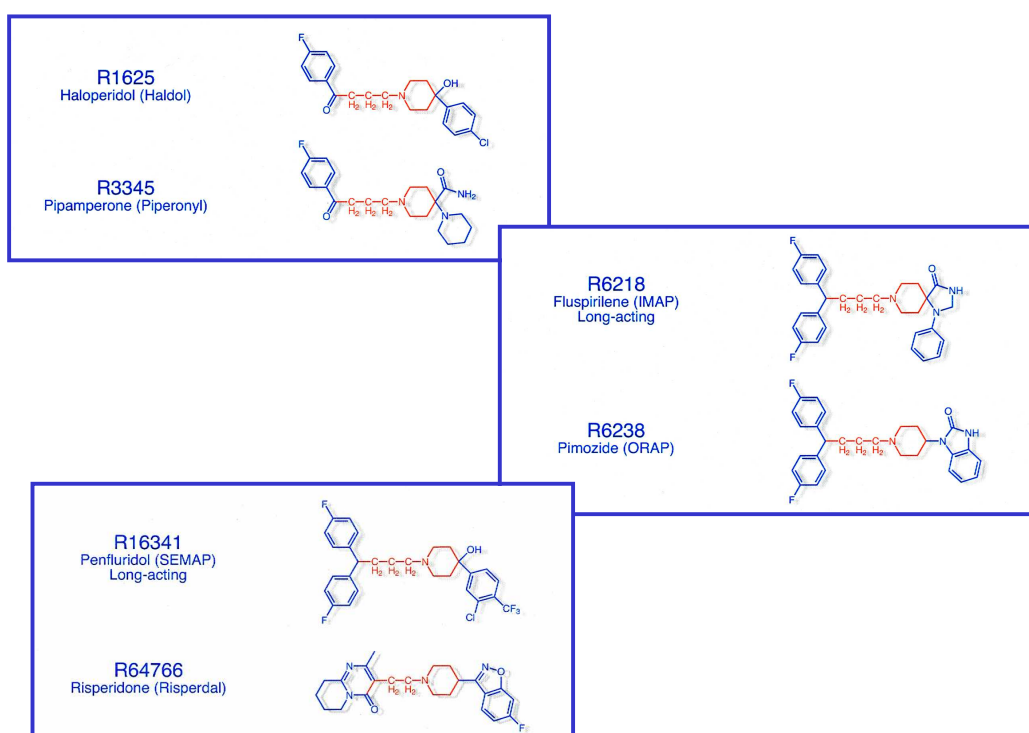


Fig.11 Une sélection des antipsychotiques développés par la Janssen Research.

Cette figure montre une sélection des antipsychotiques de la Janssen Research avec en tête de liste halopéridol et les molécules les plus récentes telles que la rispéridone. La palipéridone ne diffère de la rispéridone d'un groupe

hydroxyle. Néanmoins ces deux composés possèdent des propriétés pharmacodynamiques différentes. Chez ces composés, on constate la présence du motif «phényle-butyle-amine» dans les structures chimiques. Il s'agit d'une variation sur le thème «phényle-propyle-amine» où le nombre des atomes de carbone qui lient l'anneau phénylique à la fonction amine est de quatre au lieu de trois.

La rispéridone et la palipéridone sont des antipsychotiques atypiques en raison de leur influence inhibitrice simultanée sur l'activité des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques du cerveau. La formule de palipéridone ne diffère de celle de la rispéridone que d'un groupe hydroxyle. Les propriétés pharmacodynamiques des deux composés chimiques sont cependant très différentes. De moindres modifications chimiques conduisent souvent à des différences biologiques et cliniques importantes. Prenons par exemple la morphine et la codéine qui diffèrent l'une de l'autre d'un groupe méthylique. La rispéridone et la palipéridone sont par conséquent deux molécules différentes.

Paul Janssen voulait faire de la recherche jusqu'à la fin de sa vie. Une fois retraité, il m'a demandé de l'aider à monter le Centre de Design Moléculaire. Le centre se trouvait dans une maison de campagne à trois kilomètres du site de Beerse.



Fig.12 Le Centre de Design Moléculaire de Janssen Pharmaceutica à Vosselaar (1995-2005).

L'équipe du centre se constituait d'un petit groupe de scientifiques et de techniciens. Nous n'avions ni laboratoire, ni animaux de laboratoire excepté quelques souris dans la cave et un chat dans le jardin. Le centre disposait toutefois d'un

superordinateur capable de faire de la modélisation moléculaire.

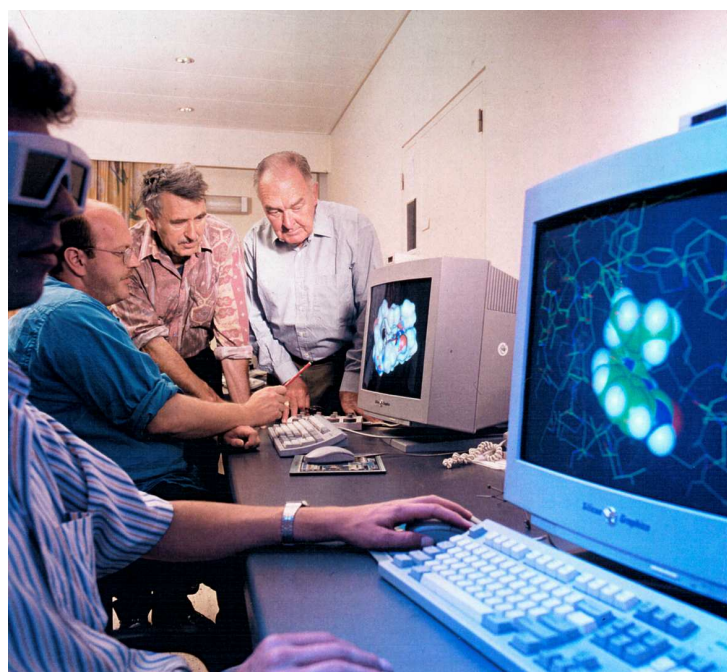


Fig.13 Docteur Janssen s'entretient sur un nouveau design d'un composé anti-VIH avec ses concepteurs moléculaires.

La photo montre Docteur Paul Janssen dans la salle de modélisation au Centre de Design Moléculaire qu'il a fondé après sa mise à la retraite. À ce moment-là, les scientifiques concevaient de nouvelles molécules contre le VIH, le virus qui provoque le SIDA. Docteur Paul venait de demander aux designers moléculaires s'il y avait «du nouveau».

Le centre s'est concentré sur la conception de nouvelles molécules anti-VIH. À cette époque, le

marché des antirétroviraux n'était pas si attirant. Mais Docteur Janssen a toujours été d'avis que la recherche devait primer sur le business. Il a toujours souligné qu'il fallait faire ce qui était médicalement parlant important, et qu'il fallait faire les choses pour lesquelles on avait les compétences nécessaires. Le SIDA est une terrible maladie qui fait des millions de victimes chaque année, en particulier dans les régions du monde où les soins médicaux et les médicaments sont peu ou pas accessibles. Notre expérience dans le domaine du VIH était déjà très large lorsque nous avons découvert des molécules qui inhibent fortement l'enzyme de la transcriptase inverse du VIH. Cet enzyme transcrit le génome viral ARN en ADN afin qu'il puisse être intégré dans le génome de la cellule hôte humaine. Il s'agit d'une phase essentielle dans la reproduction du virus.

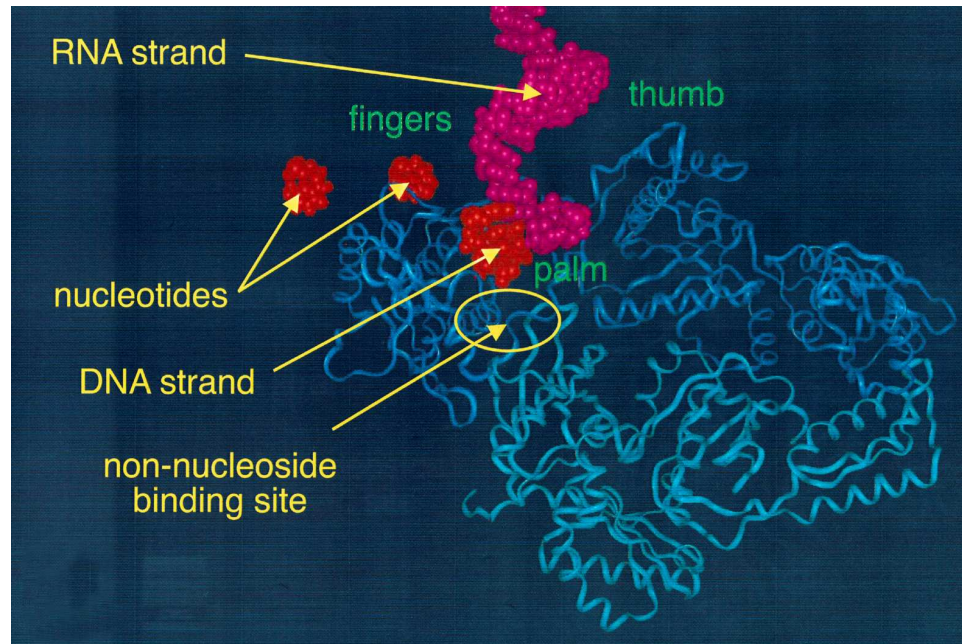


Fig.14 Transcriptase inverse VIH et brin ARN + ADN.

Cette illustration montre l'enzyme de la transcriptase inverse du VIH. La transcription ARN en ADN a lieu sur la partie supérieure de l'enzyme. Cette partie se compose de trois sous domaines appelés 'pouce', 'paume' et 'doigts' en analogie avec une main droite. Un brin ARN viral est propulsé en avant entre le 'pouce' et les 'doigts', nucléotide par nucléotide. A chaque pas, les nucléotides entrants s'enchaînent les uns aux autres et forment un brin ADN complémentaire qui va être intégré plus tard dans le génome humain. Ce processus de transcription est comparable au mécanisme d'une fermeture éclair.

L'AZT ou zidovudine, le premier médicament anti-VIH, produit un faux nucléotide qui est capable de lier au nouveau brin ADN mais prévient que d'autres liaisons puissent se faire. C'est la raison pour laquelle, l'AZT est qualifié de 'terminateur de chaîne' bloquant le processus de réplication.

Quelques années auparavant, Janssen et ses collaborateurs avaient découvert une petite cavité dans l'enzyme située immédiatement au bas du site de transcription. On a conçu de petites molécules qui s'intègrent parfaitement dans la poche de liaison et qui montrent une forte liaison avec les acides aminés du paroi. Ces molécules bloquent le mouvement du 'pouce' et des 'doigts' qui arrêtent à leur tour le processus de transcription et finalement la reproduction du virus.

Au Centre de Design Moléculaire, nous avons étudié la liaison des molécules avec une protéine cible au moyen de la modélisation moléculaire sur un superordinateur. En fait, le processus comprend trois phases.

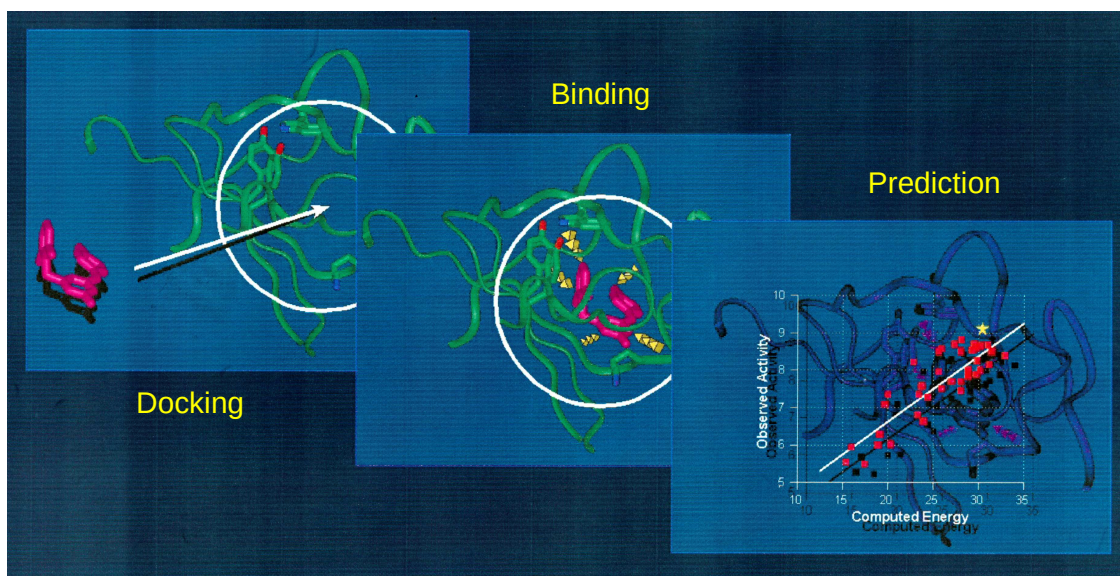


Fig.15 Trois phases de la Modélisation Moléculaire.

La première phase, appelée 'docking', vise à insérer la molécule dans la poche de liaison de la protéine. Si la molécule est trop grande, elle ne pourra pas entrer dans la poche, par contre, si elle est trop petite, elle ne pourra pas établir suffisamment de contact avec la paroi de la poche de liaison.

La deuxième phase est la plus difficile. Elle consiste à calculer l'énergie de liaison qui est libérée lorsqu'une petite molécule lie à la protéine cible. C'est un problème de chimie quantique extrêmement complexe. Plus l'énergie libérée est importante, plus la liaison est stable. Analogiquement on pourrait dire aussi, plus le

fauteuil est confortable, plus il est difficile de s'en relever.

Une fois que l'énergie de liaison a été déterminée, la troisième phase peut être entamée. Il s'agit maintenant d'appliquer des techniques statistiques pour prédire l'activité antivirale.

En fait, la modélisation moléculaire des interactions entre une petite molécule et une protéine est bien plus complexe que ce qui a été dit précédemment.

Il faut s'imaginer qu'initialement la petite molécule flotte à l'intérieur de la cellule infectée. Elle peut donc bouger, pivoter et osciller en toute liberté. Elle ne reste pas longtemps à la même place dans la même position. Soudain, la molécule se trouve positionnée à l'entrée de la poche de liaison de la protéine. Elle doit maintenant décider d'entrer dans la poche de liaison ou de rester à l'extérieur. Si elle décide d'entrer dans la poche de liaison, la molécule va gagner en stabilité en se liant à la paroi de la poche de liaison. Dans un même temps, elle va perdre une grande part de liberté, de vibration, de mouvement et de rotation.

C'est pourquoi, la molécule doit évaluer l'équilibre entre le gain de stabilité et la perte de liberté pour prendre une décision. Si cet équilibre est

favorable, elle entrera et restera dans la poche de liaison pendant un certain temps et procèdera à l'inhibition de la fonction protéinique.

L'équilibre entre liberté et stabilité est un phénomène universel. En thermodynamique, on parle d'une interaction entropique et enthalpique. La liberté peut être exprimée en termes d'entropie, tandis que la stabilité est quantifiée d'enthalpie, l'échange d'énergie thermique avec l'environnement.

Un couple qui envisage de se marier, doit souvent considérer le possible gain en stabilité et la perte éventuelle de liberté que peuvent entraîner la vie de couple.

Bien que les organisations rigoureusement managées soient en mesure de proposer un emploi stable, elles offrent en général peu d'opportunités d'initiatives. Dans ce cas, on peut donc parler d'organisations enthalpiques. Janssen a donné beaucoup de liberté à ses collaborateurs. Mais son organisation pouvait changer d'un jour à l'autre, en fonction de l'orientation de la recherche et des nouveaux chercheurs. Ici, il s'agit d'une organisation entropique typique.

Très vite, une nouvelle classe de composés anti-VIH a été découverte sur les écrans d'ordinateur

du Centre de Design Moléculaire. Contrairement à l'AZT, ces substances ne ressemblent pas à des nucléosides. C'est pourquoi, on les appelle des inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse du VIH. Un de ces composés est l'étravirine qui vient d'être approuvée récemment par la FDA.

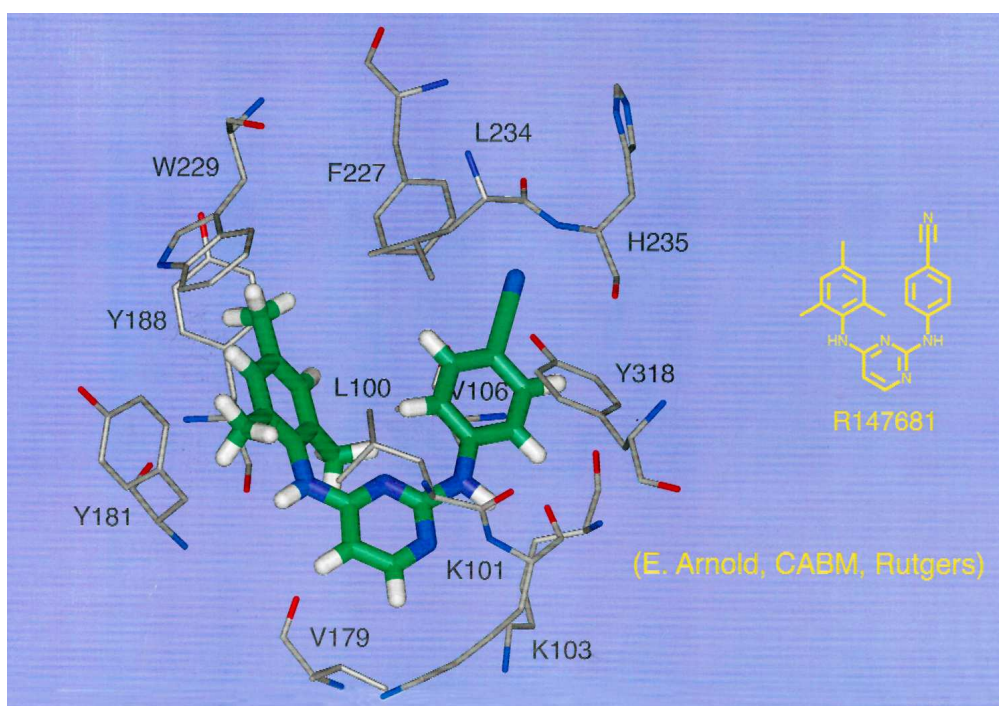


Fig.16 Molécule anti-VIH conçue par la modélisation sur ordinateur dans le site de liaison de la transcriptase inverse du VIH.

Cette figure montre le résultat de la modélisation moléculaire de l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH tel qu'il apparaît sur les écrans du superordinateur. Pour rendre les choses plus compréhensibles, la photo ne montre que

quelques acides aminés caractéristiques qui recouvrent la paroi du site de liaison.

La petite molécule qui figure au centre de la photo est bien intégrée dans la poche de liaison de la protéine. Elle génère aussi de fortes interactions électroniques avec les acides aminés qui recouvrent la paroi de la poche. C'est le prototype d'une nouvelle classe de molécules anti-VIH modélisées.

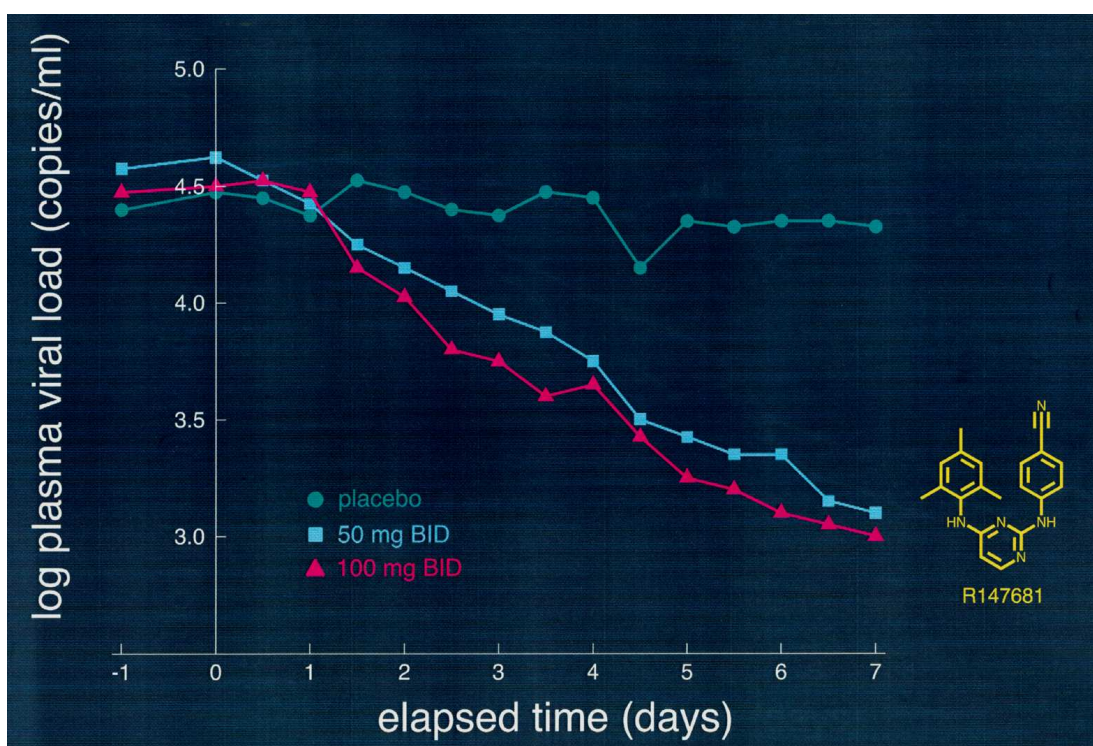


Fig.17 Étude clinique du composé anti-VIH conçue par la Modélisation Moléculaire.

Ce diagramme montre le résultat d'une étude clinique d'une molécule modélisée chez des patients infectés par le VIH.

Les axes représentent le nombre de particules virales ou la charge virale dans le plasma en fonction des jours de traitement. Ici, la charge virale est exprimée de façon logarithmique. Ainsi, le chiffre 3 représente 1.000 particules virales par millilitre de plasma ; le chiffre 4 représente 10.000 particules par millilitre de plasma, et ainsi de suite.

On s'aperçoit très vite que le groupe de contrôle ne montre aucun changement dans le temps, comme prévu. Cependant, la charge virale des deux groupes traités diminue de façon exponentielle. Après une semaine de traitement, le virus devient indétectable dans le sang de ces patients. Une perspective encourageante pour traiter et prévenir le VIH, en particulier dans les régions où les ressources sont rares.

Le travail au Centre de Design Moléculaire sous la direction de Paul Janssen était à la fois productif et relaxant. Très souvent, lorsque le temps le permettait, les discussions scientifiques avaient lieu au jardin du Centre.



Fig.18 Docteur Paul s'entretient avec des visiteurs étrangers dans le jardin.

Docteur Paul Janssen était aussi très intéressé par l'histoire, la littérature et la musique. Il parlait plusieurs langues couramment et était un excellent pianiste. Lorsqu'on lui demandait quelle était sa fonction au sein du laboratoire de recherche, il répondait toujours qu'il n'était que le chef d'orchestre. Chaque scientifique jouait son propre instrument et Docteur Paul veillait à ce que le jeu d'ensemble produise une musique harmonieuse et originale. Il avait un très bon orchestre. Sous sa direction, 80 nouveaux médicaments ont été développés dans une période de 40 ans, un record du monde qui sera difficile à battre.



Fig. 19 *Docteur Paul jouant du piano*

Docteur Paul Janssen est décédé brusquement à l'âge de 77 ans lorsqu'il participait à une conférence scientifique à Rome. Comme il l'avait toujours souhaité, il s'est entièrement dévoué à la science jusqu'à la fin de sa vie.

Paul Janssen était le développeur de médicaments le plus prolifique de tous les temps et est considéré comme le Thomas Edison de la chimie médicinale. Il n'a malheureusement pas vécu assez longtemps pour recevoir le Prix Nobel pour lequel il a été nommé pendant plusieurs années.

Son concept de recherche qui est resté très vivant pourrait être résumé par sa question type :
«Quoi de nouveau ?»

Paul J. Lewi, PhD, Ing, BSc
Turnhout (Belgique), juin 2008

Justification de l'origine des photographies et illustrations

L'auteur remercie la direction de Janssen Pharmaceutica pour avoir permis la reproduction des photographies et illustrations dans cette monographie.

Figure 12 provient de l'archive de l'auteur.

Figures 14,15 et 16 sont basées sur des résultats transmis ou publiés par Prof. Dr. Eddy Arnold (CABM, Rutgers University, New Jersey).

Figure 17 est basée sur des données publiées par B. Gruzdev et al. (Abstract 13, CROI, Chicago, 2001).

Figure 18 est une photographie aimablement remise par Mme Dora Janssen.

Bibliographie

Van Gestel S. and Schuermans V., Thirty-three years of drug-discovery and research with Dr. Paul Janssen. Drug Development Research, **8**, 1-13, 1986.

Lewi P. and Smith A., Successful pharmaceutical discovery: Paul Janssen's concept of drug research. R&D Management, **37**, 355-362, 2007.

Lewi P., The conductor and his orchestra, Drug Discovery Today, **13**, 281-284, 2008.

**Liste de noms de produits de Janssen apparus dans la monographie
(Nom scientifique- Nom de marque)**

Isopropamide iodide – Priamide
Tétramisole – Nemicide
Lévamisole – Ergamisol, Ripercol
Mébendazole – Vermox
Miconazole – Daktarin
Itraconazole – Sporanox, Sempera
Dextromoramide – Palfium
Piritramide – Dipidolor
Fentanyl - Fentanyl, Durogesic
Carfentanil – Wildnil
Sufentanil – Sufenta
Alfentanil – Rapifen
Halopéridol - Haldol
Pipamperone - Piperonyl, Dipiperon
Fluspirilène – IMAP
Pimozide – ORAP
Penfluridol – SEMAP
Rispéridone- Risperdal
Palipéridone- Invega
Etravirine – Intelence