

ENTRETIEN

« L'innovation thérapeutique est en panne »

Où en est le développement de nouveaux médicaments ? Malgré la pléthore de produits proposés sur les rayonnages des pharmacies, la chimie thérapeutique marque le pas. Le chimiste toulousain Bernard Meunier nous explique pourquoi.



Bernard MEUNIER est directeur de recherche émérite au CNRS et président de l'Académie des sciences.

Fondation Bertencourt Schueller

Développer de nouveaux médicaments coûte de plus en plus cher, ce qui est l'une des principales raisons de la concentration du secteur pharmaceutique en grands groupes. Cependant, il semble que la constitution de ces géants de la pharmacie n'a pas apporté que des bienfaits à l'innovation thérapeutique. Pour Bernard Meunier, la prise de risques et l'esprit pionnier en ont pâti.

POUR LA SCIENCE

Quelles sont aujourd'hui les grandes tendances de l'innovation thérapeutique ?

BERNARD MEUNIER : Les grands groupes pharmaceutiques (Pfizer, Novartis, Roche, Merck, Sanofi, etc.) tendent à se concentrer sur des secteurs précis, essentiellement les cancers et les maladies dites orphelines (celles qui n'ont pas de traitement efficace). Le reste devient plutôt l'apanage des petites ou moyennes entreprises.

Par ailleurs, l'accent est mis sur ce qu'on nomme la biopharmaceutique (anticorps monoclonaux, thérapie cellulaire, thérapie génique, etc.). Du coup, les grands groupes laissent moins de place à la recherche et au développement sur les « petites molécules », c'est-à-dire des molécules constituées de quelques dizaines ou

centaines d'atomes fabriquées chimiquement et non produites par des entités biologiques.

PLS

Cela signifie-t-il que le domaine des « petites molécules » est moins prometteur ?

B. M. : Non, au contraire. Plus de 80 % des nouvelles molécules thérapeutiques approuvées au cours des 20 dernières années sont des petites molécules. Et il reste énormément à faire : on n'a exploré qu'une minuscule partie de l'ensemble des molécules possibles. Par exemple, en 2007, des chercheurs ont fait remarquer qu'avec 11 atomes de carbone, d'azote, d'oxygène ou de fluor, il y a environ 26 millions de molécules possibles, alors que seulement 63 850 molécules avaient été préparées. Autrement dit, on n'a exploré qu'environ 0,3 % des possibilités !

De plus, le développement de petites molécules thérapeutiques est plus facile et moins coûteux, car les outils de la physico-chimie et de la biologie structurale permettent aujourd'hui d'analyser ces molécules et leurs cibles beaucoup plus vite que par le passé.

PLS

Et pourtant, l'innovation thérapeutique ne vous paraît pas à la hauteur des espoirs

suscités par les progrès de la biologie au cours des 20 dernières années. Qu'est-ce qui vous fait penser cela ?

B. M. : L'innovation thérapeutique est en panne, et de nombreux exemples en témoignent. Nous n'avons aucun traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer, alors qu'elle pèse de plus en plus sur les pays développés. Nous n'avons pas de bons médicaments antiviraux, comme l'ont montré la récente épidémie de fièvre Ebola et d'autres maladies infectieuses émergentes ; nous n'en avons même pas contre une banale grippe. Trente ans après l'identification du virus du sida, il n'y a toujours pas de vaccin. Nous n'avons pas de médicaments efficaces contre les bactéries devenues multirésistantes aux antibiotiques. Nous sommes toujours assez démunis contre les maladies parasitaires, tels le paludisme ou la bilharziose.

PLS

Les obstacles sont-ils uniquement scientifiques ?

B. M. : Il existe bien sûr des obstacles de nature scientifique. Les pics les plus faciles ont été escaladés, ceux qui restent sont plus récalcitrants. Les maladies neurodégénératives, par exemple,

sont difficiles à étudier parce que le cerveau n'est pas un organe facilement accessible : il est protégé par une boîte crânienne et par une barrière physiologique, la barrière hémato-encéphalique. Quant à l'imagerie cérébrale, elle n'a pas encore atteint une résolution permettant de voir ce qui se passe à l'échelle des neurones. Et l'on manque de modèles animaux pertinents.

Ainsi, dans le cadre des recherches pour un remède à la maladie d'Alzheimer, 100 % des 413 essais cliniques réalisés dans le monde entre 2002 et 2012 se sont soldés par un échec (108 essais cliniques sont en cours aujourd'hui). Dans le domaine du cancer, le bilan est moins négatif, le taux d'échecs des essais cliniques étant de 80 % ; qui plus est, les 20 % de succès sont des améliorations par rapport aux meilleurs traitements disponibles avant l'essai – alors que la maladie d'Alzheimer n'a encore aujourd'hui aucun traitement efficace.

Mais aux obstacles de nature scientifique se sont ajoutées bien d'autres difficultés, et ce sont probablement ces dernières qui jouent le rôle de premier plan.

PLS

De quels types de difficultés s'agit-il ?

B. M. : L'innovation thérapeutique est confrontée à des obstacles d'ordres multiples : financier,

économique, industriel, organisationnel, réglementaire, etc. L'un des principaux est le coût de plus en plus élevé du développement d'un nouveau médicament. Actuellement, il est de l'ordre du milliard d'euros, une somme colossale qui n'est à la portée que des grands groupes pharmaceu-

Les dirigeants des grands groupes pharmaceutiques sont surtout des managers et non des créateurs.

tiques. C'est d'ailleurs pourquoi on a assisté au cours des années 1970-2000 à la constitution de tels grands groupes, par un processus de fusion-acquisition d'entreprises pharmaceutiques plus petites.

PLS

Pourquoi le coût de développement d'un nouveau médicament augmente-t-il ?

B. M. : Outre la difficulté scientifique, qui a augmenté la durée des recherches, la hausse du coût porte surtout sur la partie finale du processus de développement, en particulier les essais cliniques de phase III, où l'on évalue l'efficacité de la molécule (voir l'encadré page 18). Ces essais sont très coûteux, car ils sont menés sur des milliers de patients. À cela s'ajoute une réglementation de plus en

plus tatillonne, qui a pour effet d'augmenter la paperasserie et la durée des procédures. Or, dans le domaine pharmaceutique, 80 % des coûts sont dus aux salaires : l'allongement des durées se répercute directement sur le coût.

PLS

La concentration du secteur pharmaceutique en grands groupes a-t-elle eu des effets négatifs sur l'innovation ?

B. M. : Oui, pour diverses raisons. Étant donné les énormes capitaux et effectifs que ces grands groupes ont à gérer, l'organisation et l'administration de ces entreprises sont devenues plus complexes et plus lourdes. Ceux qui les dirigent sont donc surtout des managers et non des créateurs, ce qui peut freiner la prise de risques et l'innovation et favoriser les visions à court terme. Il faudrait plus de scientifiques, et en particulier des chimistes, dans les comités de direction...

La recherche pharmaceutique est un système où l'on peut perdre beaucoup d'argent – un essai clinique de phase III coûte quelque 200 à 300 millions d'euros. Les grands groupes limitent donc les risques sur les domaines où le retour sur investissement est incertain.

C'est le cas pour des maladies telles que le paludisme, qui tue environ 700 000 personnes chaque année dans le monde, et pour les maladies tropicales négligées telles que la bilharziose, qui touche environ 260 millions de personnes

LA BILHARZIOSE est une maladie tropicale due à un petit ver trématode du genre *Schistosoma* dont l'hôte intermédiaire est un petit escargot d'eau douce. C'est la plus meurtrière des maladies dites négligées. Environ 200 000 personnes en meurent chaque année. Elle frappe surtout les pêcheurs et agriculteurs en contact avec les eaux contaminées, principalement en Afrique. L'arsenal thérapeutique se limite à une seule molécule, le praziquantel, développée il y a 40 ans.



© Shutterstock.com/SOMMAI

Essais cliniques

Le développement d'une molécule thérapeutique comporte généralement trois phases d'essais cliniques sur des sujets humains. Ces trois phases sont précédées d'une phase préclinique d'études sur des cellules, des tissus ou des animaux. Après l'autorisation de mise sur le marché, un suivi à long terme du traitement, la « phase IV », est effectué.

Phase I : Les essais de cette phase portent sur la tolérance à la molécule et l'absence de toxicité.

Phase II : Dans cette étape (l'« étude pilote »), on détermine la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables sur quelques centaines de malades.

Phase III : Les essais de cette « étude pivot » consistent à comparer le traitement par la molécule soit à un placebo, soit à un traitement de référence, sur des groupes de plusieurs milliers de sujets.

(chiffres de l'OMS pour 2013) et qui en tue près de 200 000 chaque année.

Ainsi, il y a quelques années, nous travaillions dans le cadre de l'entreprise *Palumed* sur une molécule antipaludique prometteuse, mais nous avons abandonné en 2010, le groupe *Sanofi* ayant renoncé à investir dans son développement. Pour la bilharziose, le désintérêt de l'industrie pharmaceutique est encore plus net et l'on peut parler de maladie super-négligée !

PLS

Quel est aujourd'hui le paysage international de la recherche et de l'industrie pharmaceutiques ?

B. M. : Les deux pôles mondiaux du secteur pharmaceutique se trouvent à Boston, aux États-Unis, et à Shanghai, en Chine. Les grands groupes y ont tous un pied. On y trouve un tissu économique et industriel dans lequel s'épanouissent de nombreuses entreprises plus petites, innovantes, et dont profitent les grands groupes pharmaceutiques.

La Chine monte en puissance et a une claire volonté de faire de l'innovation. Cela nécessite des cerveaux et de l'argent ; ce pays a les deux. En matière de fabrication des médicaments, un autre pôle qui s'est constitué est l'Inde. L'Europe a une position plus secondaire, bien que subsistent des centres de recherche par exemple en Angleterre (à Cambridge), en Allemagne (à Munich), en Suisse (l'EPFL, à Lausanne), ainsi que quelques grands groupes (*GlaxoSmithKline* en Grande-Bretagne, *Sanofi* en France...). Quant à la France, son secteur pharmaceutique rivalisait avec celui des États-Unis dans les années 1960. On en est loin aujourd'hui...

PLS

Pourquoi la France a-t-elle décroché dans ce domaine ?

B. M. : Notre pays n'a pas su recréer le tissu industriel qui existait dans les années 1950 ou 1960. Dans le passé, des pharmaciens ou des scientifiques pouvaient créer assez facilement de petits laboratoires privés, qui contribuaient notablement au développement de nouveaux médicaments. De nos jours, monter une telle « start-up », pour utiliser le jargon moderne, est plus compliqué et plus coûteux. Et avec le

processus de concentration en grands groupes, de nombreux laboratoires de recherche pharmaceutique ont disparu au cours des 30 dernières années.

La France ne s'est pas adaptée à la nouvelle situation : le gouvernement a perdu de sa puissance financière et il y a trop peu de fondations pour prendre le relais. À l'inverse des États-Unis, où quelque 1 800 fondations privées injectent dans le domaine de la santé plus d'argent que les agences fédérales. On peut aussi pointer l'effet négatif de la loi sur les 35 heures de travail hebdomadaire, inadaptée à ce domaine concurrentiel où, d'habitude, les chercheurs des laboratoires privés ne comptent pas leur temps.

PLS

Que faudrait-il faire pour relancer l'innovation thérapeutique en France ou en Europe ?

B. M. : Il faudrait changer beaucoup de choses, les mentalités en particulier. La recherche et le développement dans le domaine pharmaceutique, c'est surtout des talents et de l'argent. Il faut savoir dénicher les individus qui ont des talents de créateurs et leur donner les moyens de prendre des risques, de sortir des sentiers battus. Si la recherche au sein des grands groupes est devenue moins efficace, c'est aussi parce que ces entreprises pharmaceutiques ont une confiance exagérée dans les techniques à la mode, les méthodes robotisées par exemple, dont le bilan se révèle décevant. Il faut faire davantage confiance aux créateurs et aux idées originales. En France comme ailleurs.

Dans ce domaine où les échecs sont bien plus fréquents que les succès (contrairement au secteur de l'aéronautique, par exemple), il faut développer la culture du risque, et savoir financer la prise de risques. Le secteur pharmaceutique français a notamment besoin de fondations puissantes, capables d'injecter chacune de l'ordre d'un milliard d'euros dans des entreprises qui feraient subir à leurs molécules des essais cliniques de phase I et II, domaine où les grands groupes pharmaceutiques rechignent à s'impliquer. Des fondations que l'on pourrait créer et financer en défiscalisant par exemple l'ISF (l'impôt sur la fortune)...

Propos recueillis par Maurice MASHAAL

■ SUR LE WEB

Les cours donnés au Collège de France par Bernard Meunier dans le cadre de la chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt 2014-2015 sont disponibles en audio et vidéo sur www.college-de-france.fr