

Industrie pharmaceutique : le compromis taille/efficacité

Émérence Marcoux

Sur 10 000 molécules candidates, une seule devient un médicament, au bout de sept à quinze ans (voir figure 1). Parmi les chevilles ouvrières du monde du médicament : des chimistes à la frontière de leur spécialité et de la biologie, de la santé, qui œuvrent autant dans des multinationales comme IPSEN que dans des PME comme Bioprojet. Ces deux sociétés nous ont ouvert leurs portes pour nous permettent d'y voir plus clair.

Pfizer, Sanofi-Aventis, GSK : trois multinationales du secteur de la santé trustant les premières places d'un marché juteux, hexagonal et mondial. A l'échelle de la planète, l'industrie pharmaceutique était évaluée à 550 milliards de dollars en 2004, d'après les entreprises du médicament (LEEM). Elle connaît aujourd'hui une croissance importante, de 8 % en moyenne, et la France n'est pas en reste puisqu'elle compte 300 entreprises, près de 100 000 employés, et que 4 milliards d'euros sont investis dans la recherche tous les ans, contre 60 à travers le monde. Éric Ferrandis, directeur du département Target discovery & biomolecular screening chez IPSEN explique en partie la place de la France : « La recherche pharmaceutique française reste dynamique malgré un contexte difficile. Nous ne pouvons pas disposer de la même expansion que les États-Unis ou que la Grande-Bretagne. Les nouvelles sociétés de biotechnologie rencontrent beaucoup de difficultés à subsister dans un marché international extrêmement compétitif. » Ce secteur demeure malgré tout l'un des plus dynamiques de l'industrie et de la chimie française. Face aux 49 % du marché mondial dominé par les États-Unis avec 269 milliards de dollars en 2004, l'hexagone (38,1 milliards d'euros en 2004) se positionne dans le top cinq européen avec l'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie et l'Espagne : la France a totalisé



Éric Ferrandis présente l'échantillonnage d'IPSEN (©Laure Joumel).

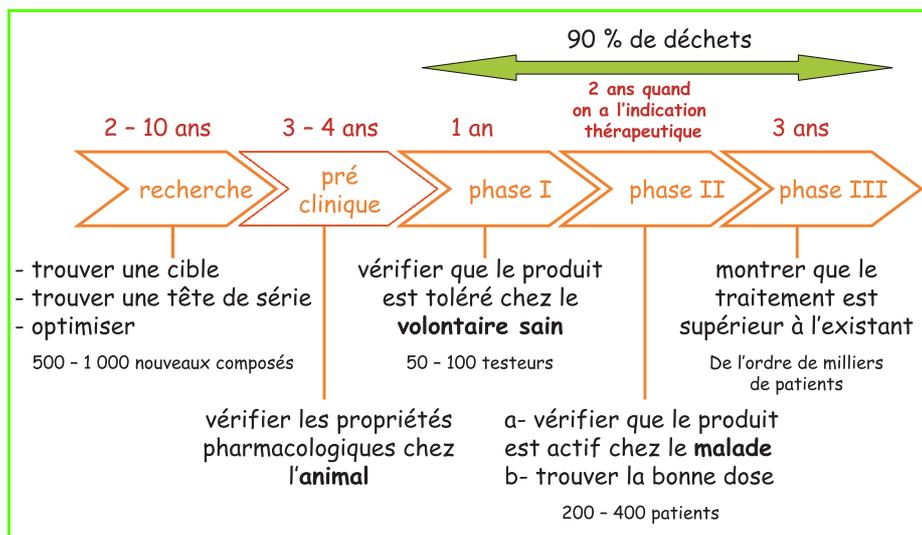


Figure 1 - Échelle de temps de mise sur le marché d'un médicament.
Source : Marc Capet, Bioprojet Biotech.

35,8 milliards d'euros en 2005, dont 41 % à l'export (premier exportateur européen en 2005 et troisième mondial).

Toujours selon le LEEM, les États-Unis sont passés en dix ans de 30 à 45 % du marché mondial, et l'Europe de 33 à 28 %. Sur cette même période, la part du Japon a reculé de 17 à 11 %.

Anticholestérolémiants, anti-ulcéreux, anticancéreux, antidépresseurs et antipsychotiques figurent au top cinq des classes thérapeutiques les plus demandées en 2004, et le marché français doit notamment faire face à la concurrence des génériques sur ces produits. En effet, l'année 2004 a été marquée par une nette croissance du marché des génériques dont le chiffre d'affaires s'est élevé à plus d'un milliard d'euros en 2004, soit + 32 %, après + 38 % en 2003 et + 36 % en 2002.

Concernant l'emploi dans ce secteur en France, on observe depuis une quinzaine

d'années une hausse régulière des effectifs de la R & D dans les industries pharmaceutiques (15 % en R & D, 34 % en production). Cependant, on note actuellement un ralentissement de la croissance. Ainsi la France, longtemps leader parmi les pays découvreurs de médicaments, a aujourd'hui perdu sa place. D'autre part, la R & D française sous-traite de plus en plus ou bénéficie de collaborations extérieures. Le mythe du découvreur ou de l'inventeur isolé de tous ne tient pas là non plus longtemps face à la réalité.

Côté profil, les nouveaux embauchés de la recherche thérapeutique évoluent. La recherche emploie des pharmaciens et des médecins, mais aussi d'autres scientifiques, de formation supérieure ou égale à bac + 4, de la maîtrise au doctorat en passant par le diplôme d'ingénieur. Plus qualifié, l'employé « lambda » de la recherche médicinale est devenu aujourd'hui, dans 57 % des cas, une femme.

Visiblement, la chimie médicinale ne risque pas de disparaître de la conception des médicaments. Pierre-Étienne Chabrier, responsable du Département de neurologie chez IPSEN en témoigne : « *La notion de chimie thérapeutique va en s'élargissant, au sens où ses méthodes peuvent s'appliquer à des molécules de plus en plus complexes. Il y a quelques années, on a appréhendé la disparition de cette spécialité au profit de la biologie, mais cela ne s'est pas produit. Le chimiste reste déterminant dans la découverte du médicament. Quand un médicament doit passer le système nerveux central, le savoir-faire des chimistes intervient, grâce à ses connaissances sur la pharmacocinétique, la solubilité, la taille des molécules, la lipophilie...* »

Une chimiothèque : qu'est-ce que c'est ?

Chaque médicament a une cible thérapeutique : ADN, protéines, enzymes, organelles comme la mitochondrie... précise ou non. On retrouve donc dans toutes les entreprises pharmaceutiques une échantillothèque composée de différentes substances, extraits actifs ou molécules synthétisées isolément, servant à tester les cibles. Pour les identifier et les tester, on les isole et on les produit en grande quantité. Les services concernés travaillent avec des technologies recombinantes et passent par le clonage du gène correspondant. Des essais sont ensuite effectués pour mesurer l'activité de la cible, et un criblage à haut débit de la cible, dit HTS (« high throughput screening ») permet de déterminer le départ chimique, traité ensuite en recherche (manipulation de « binding »). Si l'on part de dix millions de molécules en phase clinique, on en trouve 1 000 en phase I, et à l'arrivée, une seule obtient l'AMM (autorisation de mise sur le marché) (voir figure 1).

« La double formation se révèle indispensable »

Jeanne-Marie Lecomte, présidente de Bioprojet, a créé cette entreprise en 1980 avec Jean-Charles Schwartz, membre de l'Académie des sciences. PME française d'une centaine de personnes, dont 44 chercheurs, cette société est totalement autofinancée grâce au Tiorfan®, le premier anti-sécrétoire intestinal découvert.

Pourriez-vous nous expliquer le mode de fonctionnement de Bioprojet ?

Nous partons toujours d'une cible biologique nouvelle découverte par des chercheurs fundamentalistes, cible dont le rôle physiopathologique nous intéresse. Puis, à l'aide d'un modèle simple, nous essayons de trouver des « leads », interférant avec cette cible. A partir de ceux-ci, nous établis-



Jeanne-Marie Lecomte, présidente de Bioprojet (@Laure Joumel).

sons un programme chimique de relation structure/activité, qui aboutit à la découverte de molécules à la fois très puissantes et très spécifiques.

Bioprojet-Biotech, filiale de Bioprojet Pharma, constitue l'un de nos principaux investissements de recherche en immobilier et en matériel. Le centre regroupe tous les domaines : chimie thérapeutique, modélisation moléculaire, biologie moléculaire, physiologie, pharmacologie et pharmacocinétique. Le professeur Jean-Charles Schwartz y occupe le poste de directeur scientifique, et le Dr Marc Capet y gère la chimie avec une équipe de quatorze personnes. Il joue également le rôle de liaison entre le laboratoire de recherche et la chimie industrielle, où partent les molécules en développement une fois qu'elles ont été sélectionnées. Par la suite, nous sous-traitons beaucoup afin de pouvoir effectuer toutes les tâches incombant au développement d'un médicament. Avec notre effectif, ce serait tout simplement impossible. De bons professionnels de la santé nous viennent en aide : en toxicité, pour la synthèse industrielle chimique, la galénique, et même jusqu'à la visite médicale. D'où une structure petite et différente des laboratoires classiques.

Quels sont les différents sujets de développement de l'entreprise ?

Nous avons actuellement deux exemples de molécules en phase de recherche clinique. La première a été l'objet de publications dans *Nature*, et concerne comme cible le récepteur H3 de l'histamine. La seconde porte sur les récepteurs D3 de la dopamine. Les récepteurs H3 et D3 ont été découverts à l'Inserm, par l'équipe de J.-C. Schwartz alors qu'il y dirigeait l'unité Neurobiologie et pharmacologie. Elles jouent un rôle dans le système nerveux central. Deux molécules résultant de ces recherches sont en développement clinique. L'une d'elles pourrait avoir des retombées pour la prévention des rechutes chez les toxicomanes. Enfin, nous avons travaillé sur l'enzyme tripeptidylpeptidase II (TPP II), qui dégrade la cholécystokinine (CCK), hormone jouant un rôle important dans le processus de satiété. Sa libération à la fin d'un repas provoque le phénomène. Si l'on inhibe la TPP II, la CCK agit plus longtemps et le sentiment de satiété est augmenté. Ainsi, chez les souris, celles-ci se nourrissent moins et perdent jusqu'à 15 % de leur masse corporelle. Aujourd'hui, nous travaillons au développement chimique de cette molécule.

Les retours sur investissements, sept ans au minimum, effrayent les investisseurs

En portant une réflexion sur votre métier, que pensez-vous de la situation actuelle de la recherche thérapeutique en France et dans le monde ?

L'innovation vient aujourd'hui d'Outre-Atlantique, et elle n'est pas favorisée en France. Selon Louis Pasteur, la recherche n'a pas de frontière. Encore faut-il qu'elle se fasse dans les deux sens ! Les grandes entreprises pharmaceutiques étrangères n'installent pas leurs centres de recherche en France, quand elles ne les suppriment pas... A terme, je pense que les entreprises continueront à se regrouper, entraînant encore la disparition d'un certain nombre de centres de recherche. Pour les petites entreprises et les « biotechs » [société de biotechnologie], le problème reste entier. On encourage celles-ci à se créer, mais elles ne sont pas assez solides et disparaissent vite.

L'embauche de chercheurs reste difficile. Pourtant, dans notre entreprise, nous en avons engagé quinze nouveaux depuis la reprise du site de Bioprojet Biotech et réalisé des investissements importants : deux robots de HTS [« high throughput screening », criblage à haut débit], un appareil RMN, deux spectromètres de masse... L'exception confirme la règle !

Selon vous, d'où viennent les difficultés ?

Probablement du retour sur investissements. Il ne peut se faire qu'au bout de dix ans. Trouver des investisseurs acceptant de nous financer pendant cette durée n'est pas chose évidente. On fournit certes des aides encourageantes aux PME en création, mais les efforts pour les soutenir se révèlent insuffisants. Par ailleurs, la diminution de l'investissement dans la recherche des grands groupes et du nombre de centres de recherche en France est bien connue de tous.

Quelle est la solution ?

A mon avis, les innovations prometteuses se profilant à l'horizon se rapporteraient davantage à la thérapie cellulaire ou à la thérapie génique. Dans le domaine de la chimie, la chimie thérapeutique demeure un secteur très spécial... Ces spécialistes doivent posséder en plus une bonne connaissance de la physiologie. Pour moi, les chimistes devenus biochimistes représentent le meilleur choix. La double formation et une grande symbiose entre chimistes et biochimistes se révèlent importantes, voire indispensables.

Êtes-vous optimiste face à l'avenir ?

Pas tellement, j'ai une vision assez pessimiste. Cependant, comme je vous l'ai dit, ce sont des petites entreprises qu'émergent souvent les idées ; elles possèdent le goût du risque nécessaire pour réussir. Encore faut-il leur en donner les moyens...

« La solution : remonter des modules de formation en partenariat avec les industriels »

IPSEN, c'est environ 700 personnes à travers le monde rien que pour la R & D, dont plus de 300 en France, et un budget annuel supérieur à 169 millions d'euros en 2005, soit 20,9 % du chiffre d'affaires. Christophe Thurieau en est le vice-président Recherche.

Pourriez-vous nous expliquer le mode de fonctionnement d'IPSEN ?

Notre recherche se répartit essentiellement entre quatre pôles : les Ulis (France), Boston (États-Unis), Londres (Grande-Bretagne) où nous disposons d'un centre de recherche clinique et de biotechnologie, et Barcelone (Espagne) abritant notre centre de recherche galénique. Chimistes et biologistes travaillent ensemble sur des projets de recherche de nouvelles molécules. Celles-ci agissent sur des cycles spécifiques impliqués dans différentes pathologies. Sur le site de Boston, la recherche est majoritairement centrée sur l'endocrinologie, et aux Ulis, sur la neurologie. L'oncologie est étudiée sur les deux sites. Dans le cas particulier de la chimie, on observe une spécialisation : la chimie médicinale (les molécules organiques) en France et la chimie des peptides à Boston, les hormones d'origines peptidiques étant nombreuses en endocrinologie.



Christophe Thurieau, vice-président Recherche (©IPSEN).

Quels sont les différents sujets de développement de l'entreprise ?

Nous avons actuellement des approches innovantes dans le traitement des cancers hormonodépendants avec 21 programmes de recherche en cours sur des molécules à différents stades d'avancement, et huit portant sur de nouvelles entités chimiques. A titre d'exemple, nous avons obtenu jusqu'à présent de très bons résultats avec une molécule se trouvant actuellement en phase I dans le cancer du sein. Nous étudions par ailleurs un analogue en phase II d'une hormone naturelle dans le domaine du diabète, en partenariat avec Roche.

Une forte demande de bons chimistes, mais des formations inadéquates

En portant une réflexion sur votre métier, que pensez-vous de la situation de la recherche thérapeutique en France et dans le monde ?

Il y a toujours eu en France d'excellentes écoles en chimie médicinale qui ont bénéficié des travaux de grandes personnalités comme Pierre Potier ou Sir Derek Barton (prix Nobel de chimie 1969) à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles [ICSN, CNRS, Gif-sur-Yvette]. Cependant, cette spécialité est devenue le parent pauvre de la chimie. Si l'on n'a pas de difficulté à trouver des spécialistes en chimie médicinale, ceux-ci ont été malheureusement formés pour la

plupart à l'étranger. C'est regrettable, car il me paraît extrêmement important d'avoir un terreau d'enseignement et d'équipes de recherche générant dans leur entourage des idées thérapeutiques nouvelles, et des structures de recherche privées, semi-publiques ou publiques. J'estime qu'aujourd'hui, la chimie thérapeutique n'est pas un domaine assez considéré. On constate que quelles que soient les structures des entreprises de santé – y compris les biotechnologies –, il y a aujourd'hui une demande extrêmement forte pour de bons chimistes.

Alors, d'où viennent les difficultés ?

Des formations. D'où venaient les principales formations en chimie médicinale auparavant ? Des grandes écoles de pharmacie et des grandes écoles doctorales. Aujourd'hui, les cours de chimie médicinale sont toujours plus ou moins dispensés, mais suscitent moins d'intérêt. Je pense qu'il faut réfléchir et renouveler la formation en chimie. Même si elle est affligée d'un aspect de science dure un peu austère, il faut ré-attirer, re-sensibiliser les jeunes vers cette voie et leur montrer les différentes possibilités et applications de la chimie en recherche thérapeutique. Il faut leur montrer l'extraordinaire éventail de possibilités qu'offrent les études de chimie dans le domaine des sciences du vivant. Avec le développement des protéines comme agents thérapeutiques, ce sont des applications importantes et nouvelles qui nécessitent un savoir-faire en chimie.

Et d'un point de vue économique ?

La France reste un grand marché, au quatrième rang mondial, les États-Unis et le Japon représentant environ 60 % de ce marché. La survie des entreprises pharmaceutiques passe par un développement international, parfois associé à des partenariats ou à une concentration. Sur les vingt dernières années, on a vu naître beaucoup de centres

pharmaceutiques dans le monde. Attirer ces investissements et les valoriser est aujourd'hui un enjeu majeur pour notre pays.

Quelle est la solution ?

La recherche fondamentale génère des activités industrielles, et pas l'inverse. On doit donc disposer d'une recherche fondamentale forte. Selon moi, on devrait remonter des modules de formation en partenariat avec les industriels, prendre exemple sur l'Angleterre où la chimie thérapeutique est dynamique.

Êtes-vous optimiste face à l'avenir ?

Oui, car les partenariats publics/privés s'intensifient aujourd'hui. Ainsi, à titre d'exemple, la politique de partenariat du Groupe IPSEN avec la recherche publique française s'est renforcée de façon significative entre 2004 et 2005, avec un quasi-doublement du nombre de projets en partenariat.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement Laure Joumel, journaliste scientifique. Elle a effectué avec moi les recherches et les interviews qui ont permis l'écriture de cet article. Plusieurs de ses photos l'illustrent.



Émérence Marcoux

est journaliste scientifique à *L'Actualité Chimique**.

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.
Courriel : marcoux@sfc.fr



Les conseils du Professeur Chimico sur les risques chimiques

CD-Rom et DVD-vidéo, INRS, Lux Modernis, 2004

L'Institut National de Recherche et de Sécurité a édité un coffret contenant un DVD, un CD-Rom et un livret d'accompagnement sur les risques chimiques.

Le petit film (9 minutes) s'adresse à des salariés amenés à manipuler des produits, pas toujours identifiés comme chimiques, potentiellement dangereux pour leur santé. Il peut être utilisé également dans des classes de lycées techniques ou d'enseignement professionnel. Ce dessin animé, revendiquant une

certaine dose d'humour, met en scène un professeur, chapeau haut-de-forme et redingote, qui délivre avertissements et conseils.

Il est évident que ce film n'apportera rien ou presque au salarié ou à l'élève qui le regardera dans son coin. Il doit être accompagné du commentaire d'un animateur ou d'un enseignant. C'est ce que facilitent les ressources du CD-Rom qui permettent de construire une présentation ou une formation mieux adaptées au public visé.

Bien que ces documents ne soient pas particulièrement destinés aux chimistes, ils présentent quelques situations (comme faire voisiner des produits susceptibles de réagir entre eux) qui peuvent malheureusement encore se rencontrer dans nos laboratoires.

Pierre Vermeulin

Cet ouvrage a reçu le prix Roberval Multimédia 2005.

• INRS, 30 rue Olivier-Noyer, 75680 Paris Cedex.
info@inrs.fr - www.inrs.fr

