Zeitschrift: Revue économique et sociale : bulletin de la Société d'Etudes Economiques et Sociales

Herausgeber: Société d'Etudes Economiques et Sociales

Band: 39 (1981)

Heft: 3: HEC : Symposium 1981 : L'évolution probable du progrès technique et de ses conséquences économiques et sociales

Artikel: Possibilités et limites de la recherche pharmaceutique

Autor: Cerletti, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-138686

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Possibilités et limites de la recherche pharmaceutique

A. Cerletti,
membre du conseil de la recherche du Fonds national suisse de la recherche scientifique, Bâle

Commençons par quelques remarques générales sur la recherche pharmaceutique industrielle. Autrefois, c'était surtout le domaine de la chimie organique et de la pharmacologie. Aujourd'hui, cette recherche s'est développée en direction d'un système multi-disciplinaire très complexe, englobant des sciences exactes, biologiques, médicales, et même des sciences de l'ingénieur. Après les années 50 et 60, caractérisées par une prolifération de la synthèse chimique et de tout une série de tests biologiques («screens») pour la qualification biomédicale a posteriori de ces nouvelles substances, les années 70 ont vu un énorme progrès de nos connaissances de base dans tous les domaines des sciences de la vie. La recherche biologique fondamentale a progressé du niveau des organes au niveau cellulaire, subcellulaire et même moléculaire, découvrant des dimensions nouvelles et presque inattendues aussi pour la recherche pharmaceutique. D'un point de vue strictement scientifique, les possibilités de cette recherche industrielle doivent donc être jugées avec un grand optimisme, car les bases de départ pour une expansion innovative semblent excellentes. Un haut niveau technologique dans tous les secteurs de la chimie industrielle, jusqu'à l'intégration d'ordinateurs pour la planification des synthèses, peut se compléter aujourd'hui par de nouveaux instruments fournis surtout par la biotechnologie. Cette technologie qui consiste surtout dans l'exploitation industrielle des potentialités des micro-organismes et des cellules animales et végétales et des fractions subcellulaires qui en dérivent, devrait conduire à des innovations diagnostiques et thérapeutiques importantes. La médecine a aussi participé et profité de l'expansion en profondeur de la biochimie, qui a conduit à des connaissances élargies dans la pathophysiologie et même dans l'étiologie de certaines maladies. Ajoutons les progrès dans l'immunologie et l'endocrinologie, l'identification de récepteurs cellulaires pour le point d'attaque des médicaments, la découverte de plusieurs nouvelles classes de substances endogènes, par exemple les endorphines, les prostaglandines, les peptides neurobiologiques, et nous pouvons constater presque un embarras de richesses qui confronte les chercheurs de l'industrie pour l'élaboration de leur hypothèses de travail.

Il est clair que le transfert de ces nouvelles connaissances par la recherche appliquée, jusqu'au stade du développement d'un nouveau produit ou procédé, implique un effort énorme et un investissement considérable. Mais, même sous cet aspect il n'y aurait, au moins à première vue, aucune raison de perdre l'optimisme. Avec les dépenses de l'industrie pharmaceutique pour la recherche et le développement, continuellement augmentées jusqu'à nos jours — et qui restent encore toujours en position de tête dans les statistiques sur l'effort innovatif dans les diverses branches industrielles — les possibilités de la recherche pharmaceutique ne semblent pas se heurter à des limites matérielles. J'ai résumé, dans un premier cliché, quelques chiffres, qui donnent pour l'année 1978, l'effort mondial dans le

domaine de la recherche pharmaceutique industrielle (Figure I). Avec les Etats-Unis en tête, suivi des autres pays les plus importants, je signale surtout cette position extraordinaire de notre petit pays, déjà en troisième position avec 1100 millions de francs destinés seulement à la recherche pharmaceutique.

Figure I — Industrie pharmaceutique mondiale:
Dépenses R+D 1978 en Mio frs.s.

Etats-Unis	2400	~8000
Allemagne féd.	1400	
Suisse	1100	
Japon	700	
France	600	
Grande-Bretagne	600	
Divers	1200	

Une estimation globale des dépenses de recherche arrive à un chiffre d'à peu près 8 milliards de francs suisses. Cet ordre de grandeur est encore plus impressionnant si l'on considère qu'il est financé surtout par cette industrie elle-même. Contrairement à d'autres branches industrielles, les subventions de l'Etat ne jouent, dans la majorité de ces pays aucun rôle important pour la recherche pharmaceutique. Le chiffre suisse de 1100 millions inclut non seulement les dépenses effectuées dans les centres de recherche situés dans notre pays, mais aussi les activités de recherche des maisons suisses à l'étranger. En général, on peut diviser ces 1100 millions en 60% de dépenses effectuées dans notre pays et à peu près 40% qui sont dépensés à l'étranger. La comparaison individuelle des maisons bâloises avec quelques maisons américaines montre (Figure II) que l'effort de recherche, mesuré en pourcentage des ventes, est d'une intensité même plus grande dans notre industrie que dans ces maisons américaines qui, avec 7–8%, se placent nettement au-dessous de la moyenne de 13–14% publiés par les entreprises suisses. Il faut cependant souligner que ce pourcentage ne vaut que pour les divisions pharmaceutiques et pas pour l'ensemble des activités de recherche dans d'autres divisions de ces entreprises.

Figure II — Dépenses R+D pharmaceutiques 1978 (en % des ventes)
de quelques maisons suisses et américaines:

Ciba-Geigy	x	Upjohn	8,7
Roche	13,1	MSD	8,1
Sandoz	13,5	Lilly	8,0
		SKF	7,0

x) valeur pas publiée, estimée > 13

De tout ce qui précède nous pouvons donc conclure que les possibilités de la recherche pharmaceutique d'aujourd'hui sont meilleures que jamais, tant du point de vue d'une base de départ scientifique prometteuse, que du point de vue des moyens matériels considérables mis

Figure III — Recherche pharmaceutique entre possibilités et limites

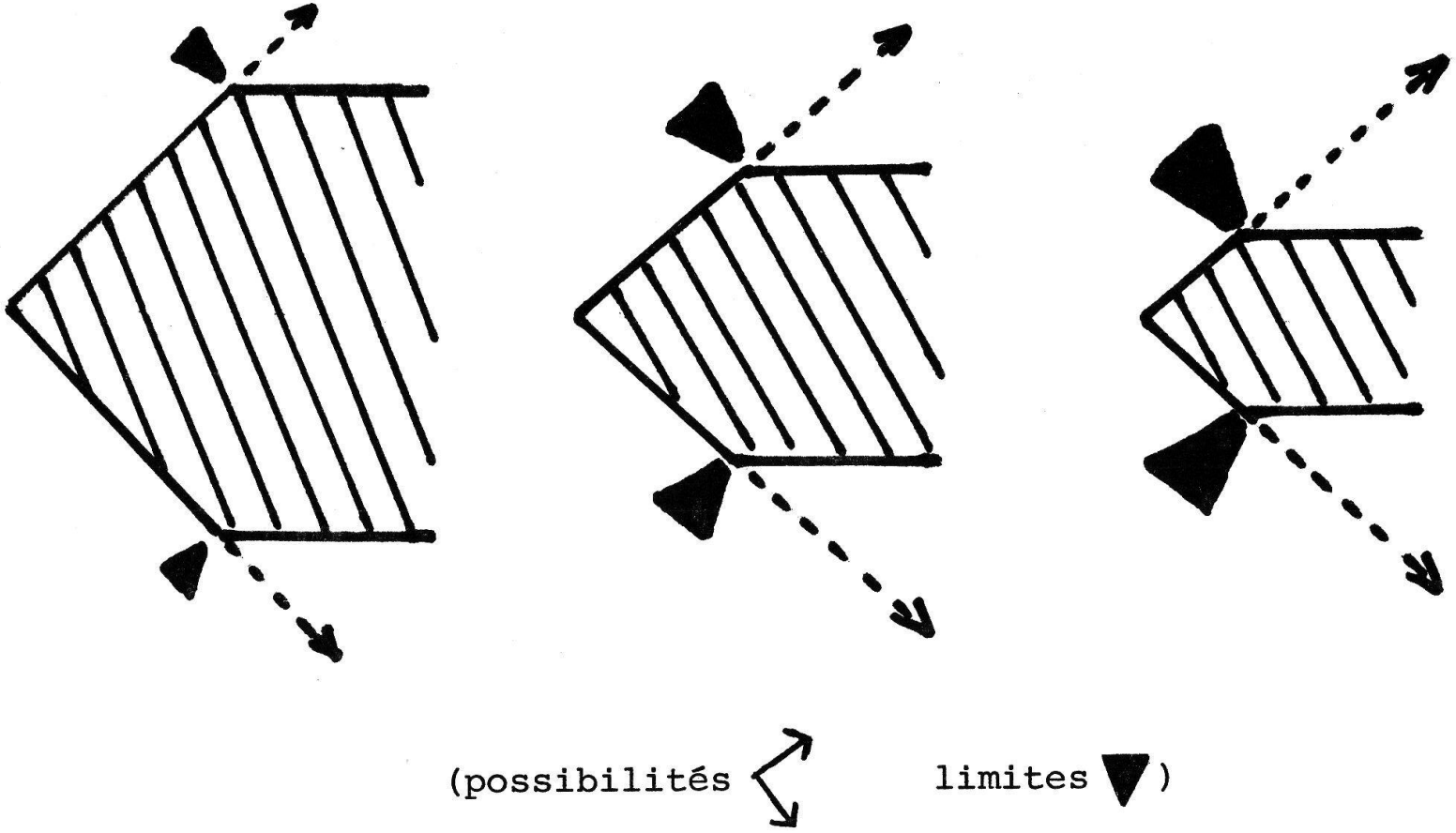
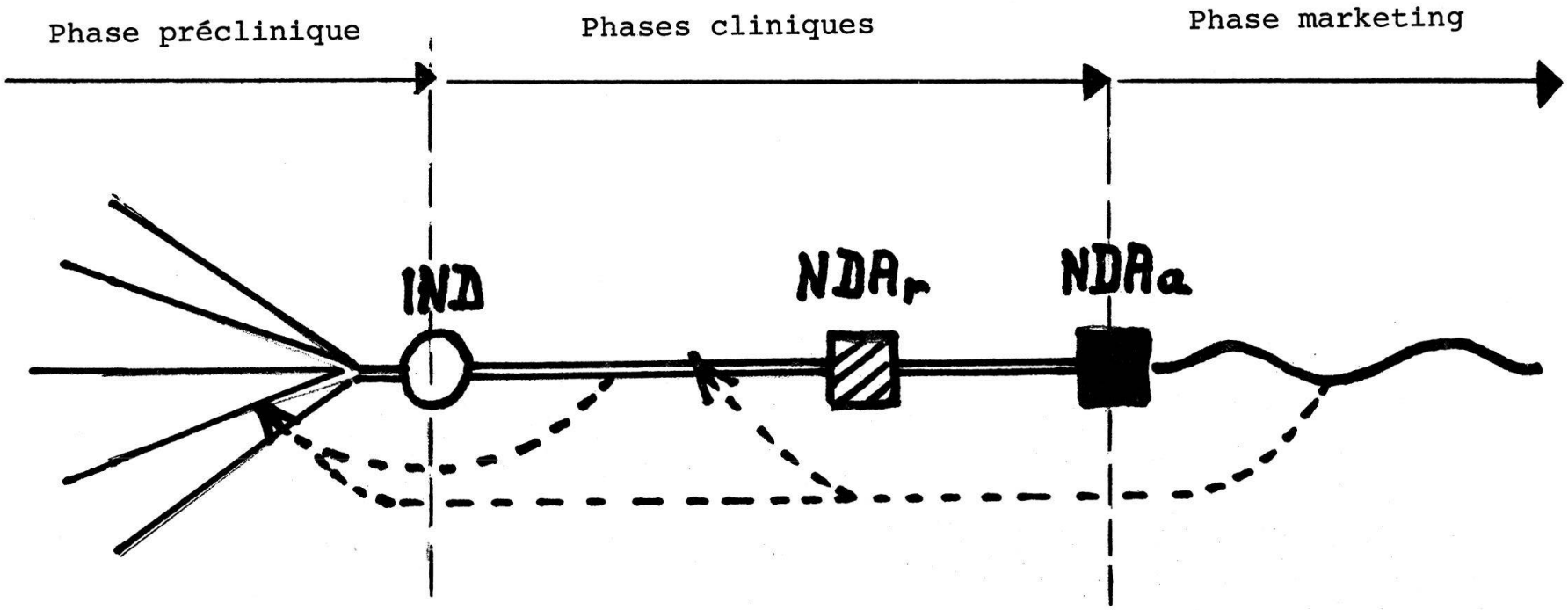


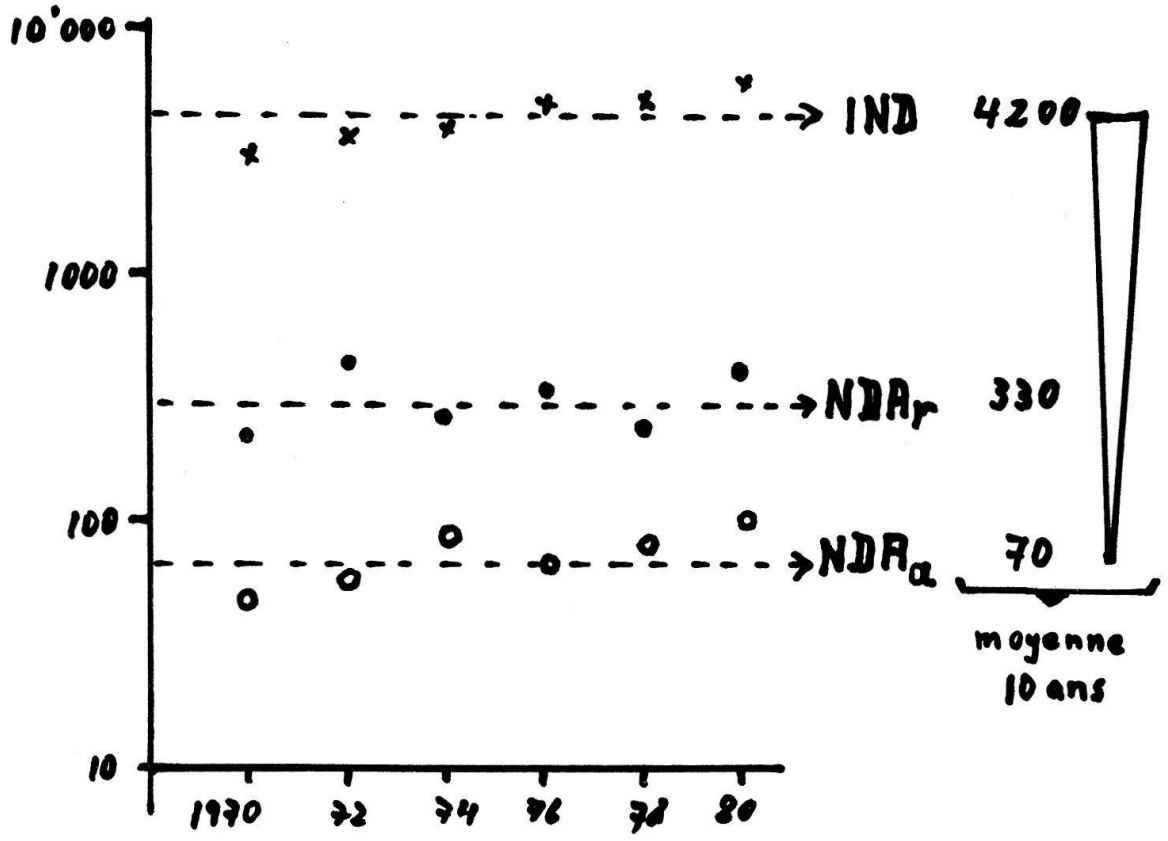
Figure IV — Le chemin R+D d'un produit pharmaceutique



au service de l'innovation pharmaceutique. Evidemment cette constatation serait trop simpliste et précoce si l'on ne tenait pas compte des limites qui inhibent l'éventail de cette potentialité à se développer librement. Et c'est sur cette notion de limite que j'aimerais faire tout d'abord quelques remarques préalables. Malgré qu'il y a aussi des limites posées par des considérations déontologiques et sur lesquelles je ne veux pas insister ici, la recherche pharmaceutique est confrontée aujourd'hui à des limites extérieures au domaine de la recherche qui deviennent de plus en plus sévères et restrictives. Si l'on symbolise les possibilités comme indiqué dans la Figure III par les flèches et les limites par le triangle, la tendance générale d'aujourd'hui va sans doute en direction d'un renforcement des facteurs inhibiteurs. Les obstacles qui s'opposent à l'innovation pharmaceutique sont assez complexes et multiples et ils risquent d'empêcher des progrès urgents et nécessaires pour l'avancement de l'art médical et du bien-être humain. Vu sous cet angle, il faut tout d'abord rappeler le long chemin de recherche et de développement que doit parcourir un produit pharmaceutique avant son apparition sur le marché. D'une manière simplifiée on peut distinguer les phases suivantes illustrées dans la Figure IV. D'abord la phase préclinique, comprenant tout ce qui se fait dans les laboratoires chimiques et biologiques de l'industrie, et qui, après l'expérimentation nécessaire sur l'animal, peut aboutir à ce que l'on appelle un IND (= Investigational New Drug). Le transfert de ce produit d'essai du domaine préclinique au niveau clinique exige l'élaboration d'une documentation détaillée, justifiant des recherches sur l'homme. Ensuite une longue période d'investigations en clinique et en pratique médicale peut conduire à l'enregistrement du produit auprès des autorités d'Etat pour une éventuelle admission sur le marché. Ce point de la NDA_r (=New Drug Application, received) ne signifie pas encore la naissance du nouveau médicament, parce que l'approbation définitive par les autorités, le NDA_a (=New Drug Application, approved), ne se réalise dans la plupart des cas qu'après des recherches ultérieures. Pour ce long processus de recherche, il est très important que plusieurs «feedbacks» dans le système puissent influencer et modifier à tous les stades le développement du produit. Le système décrit correspond surtout à la situation aux Etats-Unis, mais, en principe, il est appliqué aussi dans d'autres pays. Des exigences importantes sont fixées par une législation stricte et ne laissent plus toute liberté de décision pour savoir si un produit peut passer ou non de l'expérimentation en laboratoire au stade de la recherche en clinique.

J'aimerais maintenant présenter dans un tableau synoptique le résultat global (Figure V) du fonctionnement du système que je viens d'esquisser. Les chiffres sont tirés de statistiques américaines et couvrent la décennie 1970–80. Puisque les Etats-Unis sont un point de concentration des efforts de toutes les importantes industries de recherche, cet exemple n'a pas seulement une valeur locale, mais illustre la situation globale de l'industrie pharmaceutique. Pendant toutes les années 1970–80, la productivité de la recherche préclinique a légèrement augmenté. En moyenne, un niveau d'environ 4200 produits d'essai (IND) a pu être maintenu. Mais seule une petite fraction de 8% de ces IND arrive au stade de la «New Drug Application», puisqu'on constate seulement 330 enregistrements par an auprès des autorités. Entre soumission et approbation définitive, la sélection continue et, pour finir, il ne reste que le chiffre modeste d'environ 70 produits par an admis sur le marché. Encore une remarque concernant le temps nécessaire pour le passage de ces quelques 300 applications jusqu'à l'approbation définitive. La législation américaine prévoit une période de six mois. En réalité, il faut calculer aujourd'hui avec des délais beaucoup plus grands, allant en moyenne jusqu'à 30 mois.

Figure V — R+D pharmaceutique:
Productivité moyenne des derniers 10 ans



Les conséquences néfastes de tout ce processus très compliqué se manifestent dans plusieurs paramètres du système d'innovation pharmaceutique: le coût d'introduction pour un nouveau produit original a augmenté de l'année 1970 jusqu'à l'année dernière de 12 millions à 70 millions de dollars (Figure VI). C'est pratiquement un dédoublement tous les 4 ans. Une autre conséquence se manifeste par l'augmentation de la durée des recherches cliniques. Cette phase de recherche commence seulement après les travaux préalables à l'intérieur de l'industrie qui, dans beaucoup de cas doivent se poursuivre pendant des années. En 1966, la durée moyenne pour la recherche clinique était de 40 mois. En 1976, ce chiffre a atteint 109 mois et se situe maintenant probablement dans l'ordre de grandeur d'une dizaine d'années (Figure VII).

Figure VI — Coût d'introduction pour un nouveau produit

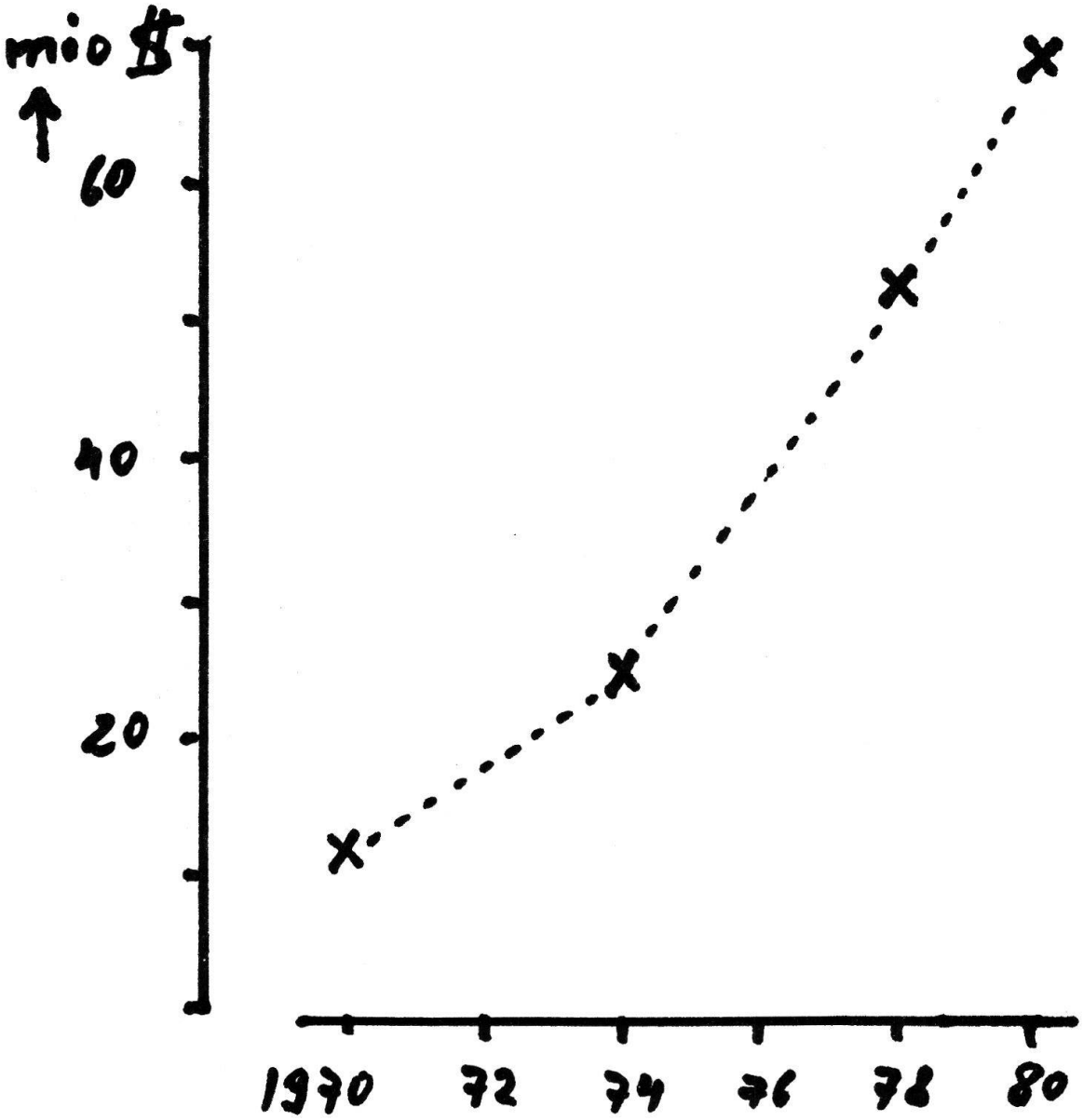
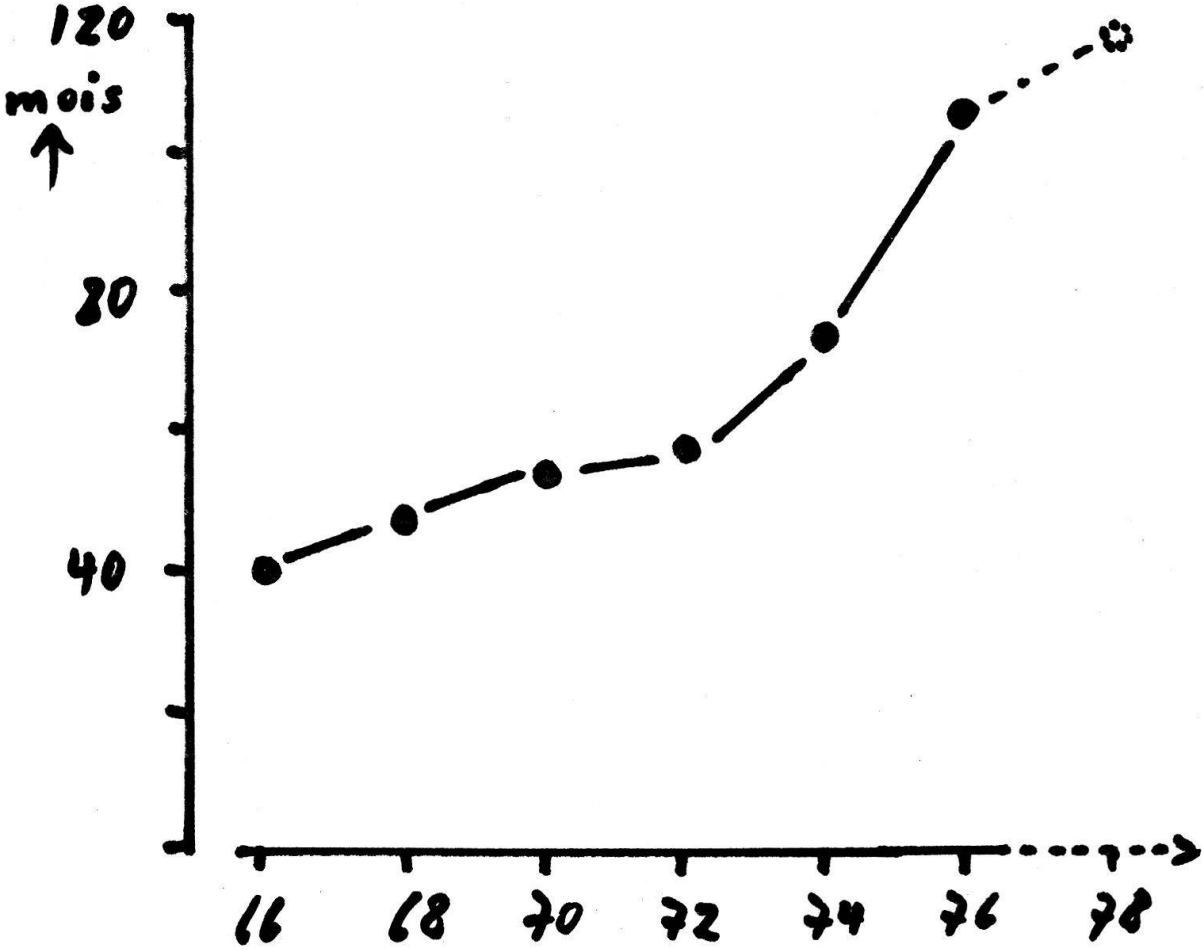
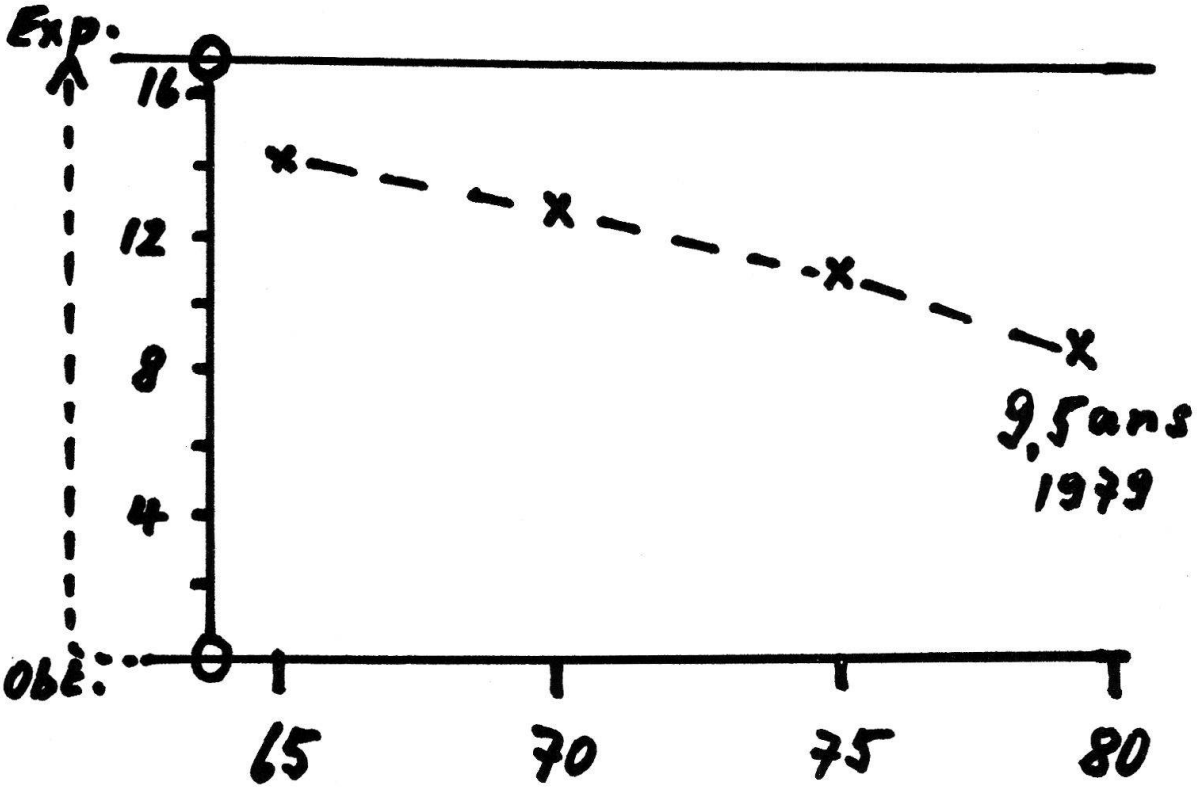


Figure VII — Durée moyenne de la phase clinique



Ce n'est pas surprenant que cette situation malheureuse influence d'une manière négative un autre élément important pour les entreprises de recherche pharmaceutique: la durée de vie des brevets. Pour de bonnes raisons, les brevets doivent être pris assez tôt au commencement des recherches précliniques. De l'obtention jusqu'à l'expiration le brevet est valable pour 17 ans. Avec le grand retard de l'admission des nouveaux produits sur le marché, il résulte qu'en moyenne la protection des nouveaux produits par leurs brevets diminue continuellement et ne dure aujourd'hui que 9½ ans (Figure VIII).

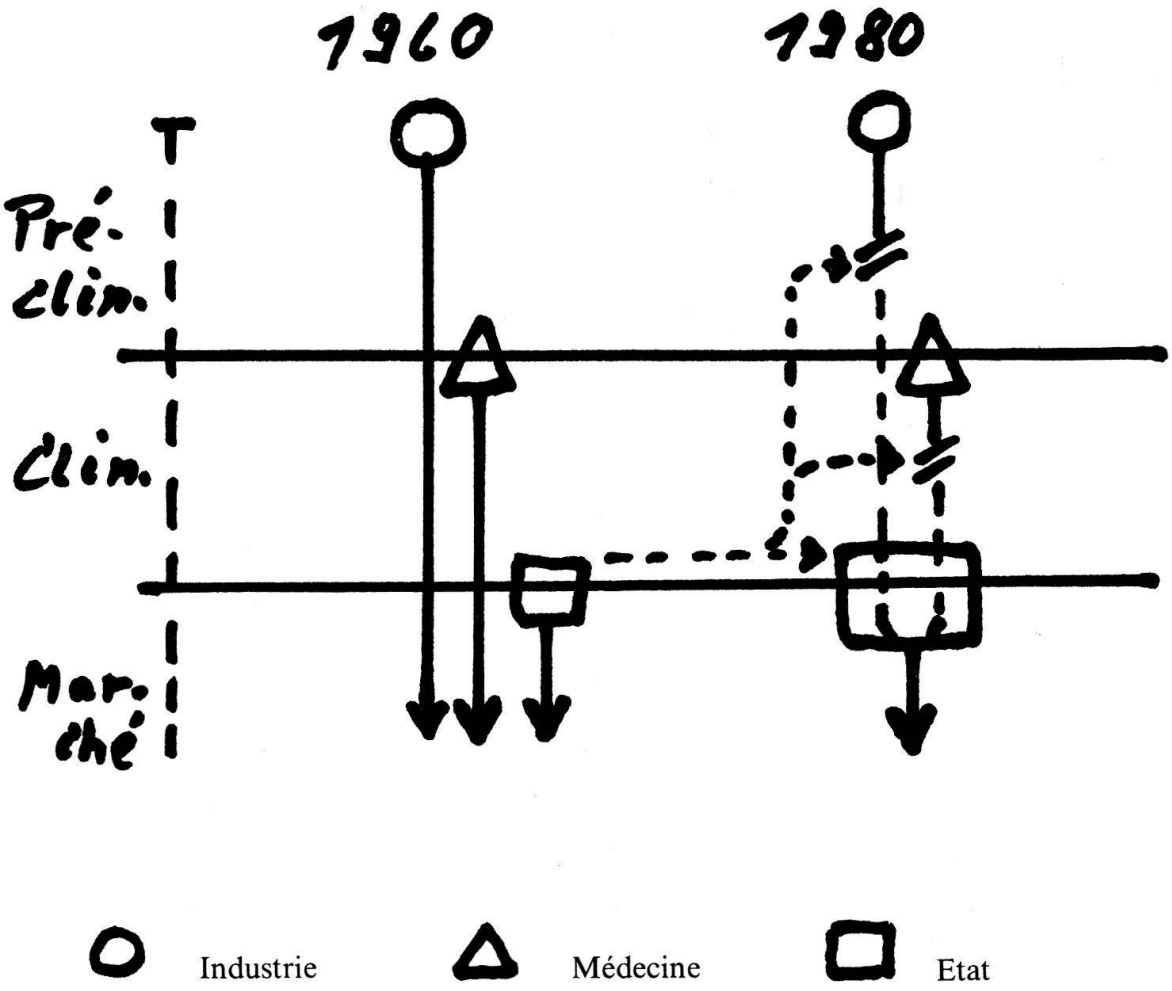
Figure VIII — Diminution de la durée des brevets pharmaceutiques



Tous ces détails montrent très clairement le caractère des limites qui s'opposent à l'exploitation innovative et à la valorisation des résultats de la recherche de base par l'industrie pharmaceutique. Malgré la richesse de nouvelles données et connaissances, l'entreprise est obligée de se demander si, du point de vue économique, un effort de développement industriel peut se justifier. Si cette aventure dure de 15 à 20 ans et si elle coûte finalement entre 50 et 100 millions de dollars avant que le premier pas sur le marché puisse être envisagé, les dimensions des risques à prendre dépassent un niveau acceptable. Devant de telles perspectives, il y a automatiquement la tendance à se diriger plutôt vers des projets à court terme et de caractère moins innovatif ou même pseudo-innovatif. Une autre réaction consiste à préférer certains secteurs de recherche qui, au moins du point théorique,

pourraient ouvrir un marché suffisamment grand. Mais si les données scientifiques ne semblent intéressantes que pour des maladies plutôt marginales du point de vue de leur fréquence, le potentiel restreint d'un petit marché freine considérablement le courage de l'innovateur. Pour comprendre comment cette montagne d'obstacles s'est dressée sur le chemin de l'innovation pharmaceutique, il faut d'abord rappeler la situation des années avant la catastrophe du thalidomide en 1962/63 et le changement fondamental de cette situation par des nouvelles mesures législatives (Figure IX). En principe les deux partenaires, industrie et médecine clinique, se partageaient les diverses fonctions de recherche sur les nouveaux médicaments d'une manière libre, en se basant exclusivement sur des arguments scientifiques et sur la responsabilité professionnelle de chaque partenaire. Sans aucune intervention bureaucratique, les groupes de recherche précliniques et cliniques pouvaient coordonner et concerter leurs efforts respectifs pour finalement préparer un dossier complet

Figure IX — Changement des interactions industrie / médecine / état



de recherche à l'intention des autorités. Seulement à ce moment l'Etat intervenait en tant que troisième partenaire, jouant son rôle décisif pour ou contre l'admission du nouveau médicament au marché. Aujourd'hui l'Etat intervient déjà au niveau préclinique et ne laisse plus la liberté à l'industrie et aux médecins, après consultation entre eux, de se décider pour une recherche médicamenteuse. Ainsi, toutes les étapes successives de l'innovation pharmaceutique ont de plus en plus été soumises à des réglementations et souffrent maintenant d'un lourd poids bureaucratique. Il est clair que nous ne pouvons plus revenir à la situation trop libérale du passé, mais il me semble absolument nécessaire d'au moins améliorer les conditions d'aujourd'hui, qui tendent à des exagérations administratives jusqu'à l'absurdité. La documentation nécessaire qui doit accompagner la «New Drug Application» américaine ne se mesure plus en kilogrammes, mais en tonnes. En face de ces quantités de papier il n'est que logique que l'administration ne puisse jamais réagir dans le délai des 6 mois prévus par la loi, mais qu'elle doive laisser attendre l'industrie dans beaucoup de cas jusqu'à 2–3 ans. L'industrie pharmaceutique est ainsi devenue le prototype de ce que les Américains appellent «an overregulated industry». Chaque réglementation excessive est un danger pour la recherche et peut conduire à l'étranglement du potentiel d'innovation. Une conséquence déjà très visible à l'intérieur du système d'innovation pharmaceutique consiste dans le déséquilibre entre recherche et développement. La part consacrée à la recherche diminue en faveur d'un pourcentage toujours croissant pour des travaux de développement. Ces derniers sont dus aux exigences extrêmes concernant surtout la sécurité du médicament. Malheureusement le dilemme entre efficacité et sécurité des médicaments ne peut jamais être résolu par des prescriptions administratives dont le but est d'établir une sécurité absolue. Mais beaucoup de mesures et d'interventions étatistes dans la recherche pharmaceutique ne sont qu'un reflet final d'une telle attitude dans notre société, pour laquelle tout ce qui est chimique provoque l'association du toxique.

Cette dernière remarque m'incite à signaler le danger d'une autre espèce de limite pour la recherche pharmaceutique et cela surtout dans notre pays. C'est le phénomène d'un désintéressement évident des jeunes gens pour les études en chimie. Les années 70 à 80 ont vu, en Suisse, une forte augmentation du chiffre des étudiants universitaires, passant de 40 000 à 59 000. Si l'on analyse les détails de la statistique, la croissance est très diverse dans les différentes facultés et disciplines, mais au moins positive dans tous les cas, sauf un, la chimie, où le chiffre global de 1980 a baissé en comparaison de l'année 1970. Cette tendance négative continuera encore, parce qu'aussi la statistique des étudiants débutants montre une diminution de 20% de 1976 à 1980. N'oublions pas que dans l'industrie chimique suisse, quelques milliers de chimistes sont employés et que ce besoin en chimistes avec formation universitaire a dû être couvert dans le passé par l'admission de près de 30% d'étrangers. Du fait que les services de l'administration publique auront aussi à l'avenir des besoins accrus en expertise chimique, la situation actuelle de la relève dans notre pays doit également figurer sur la liste négative des facteurs influençant la relation entre possibilités et limites de la recherche pharmaceutique.

La recherche pharmaceutique doit, à l'avenir, jouer un rôle décisif dans l'ensemble des facteurs déterminants pour le progrès de la médecine. En face d'un riche spectre de possibilités offert par la recherche fondamentale, il serait tragique que l'exploitation innovative de ces nouvelles connaissances en faveur de la pharmacothérapie soit paralysée par des limites législatives, bureaucratiques et sociales trop rigides.