

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
AVIS ET RAPPORTS DU
CONSEIL ÉCONOMIQUE, SOCIAL
ET ENVIRONNEMENTAL

*LES BIOMÉDICAMENTS :
DES OPPORTUNITÉS À
SAISIR POUR L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE*

2009
Rapport présenté par
M. Yves Legrain

MANDATURE 2004-2009

Séance des 9 et 10 juin 2009

**LES BIOMÉDICAMENTS :
DES OPPORTUNITÉS À SAISIR POUR
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

**Avis du Conseil économique, social et environnemental
sur le rapport présenté par M. Yves Legrain
au nom de la section des activités productives, de la recherche
et de la technologie**

(Question dont le Conseil économique, social et environnemental a été saisi par décision de son bureau en date du 15 mai 2007 en application de l'article 3 de l'ordonnance n° 58-1360 du 29 décembre 1958 modifiée portant loi organique relative au Conseil économique, social et environnemental)

SOMMAIRE

AVIS adopté par le Conseil économique, social et environnemental au cours de sa séance du mercredi 10 juin 2009.....	I - 1
Première partie - Texte adopté le 10 juin 2009.....	3
INTRODUCTION.....	5
I - LES ENJEUX DU BIOMÉDICAMENT	7
II - REVISITER LE PROCESSUS D'INNOVATION.....	10
A - LES MUTATIONS EN COURS	10
1. Bouleversement des méthodes de recherche et d'innovation dans les sciences du vivant.....	10
2. Bouleversement dans l'approche de la maladie : une médecine personnalisée.....	11
B - DYNAMISER LA RECHERCHE ACADÉMIQUE	12
1. Renforcer et stabiliser les moyens affectés à la recherche en général, aux sciences de la vie en particulier	12
2. Coordonner les moyens affectés à la recherche dans le domaine de la santé.....	14
C - L'INNOVATION.....	15
1. Renforcer et coordonner la valorisation dans les organismes de recherche publics	15
2. Engager une réflexion générale autour des brevets pour concilier la protection des inventions et leur diffusion au bénéfice du plus grand nombre	17
3. Pallier l'insuffisance de financement des PME innovantes	20
D - STIMULER L'EFFORT DE RECHERCHE PRIVÉE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	23
1. Un effort plus limité que chez les compétiteurs	23
2. Une orientation tardive et prudente vers les biotechnologies	24
3. Première mise en commun de moyens au niveau européen	25
4. Évaluer les effets du dispositif de Crédit impôt recherche	25

III - VALORISER TOUTES LES ÉTAPES DE MISE AU POINT D'UN BIOMÉDICAMENT	26
A - GARANTIR LA PROXIMITÉ TERRITORIALE DES ESSAIS CLINIQUES.....	26
B - DÉVELOPPER LES CAPACITÉS DE BIOPRODUCTION EN FRANCE	28
C - SYSTÉMATISER LES RECHERCHES EN FORMULATION GALÉNIQUE.....	30
IV - ARTICULER MODÈLE ÉCONOMIQUE ET ENJEUX SOCIAUX.....	30
A - RECONNAÎTRE UNE PLACE STRATÉGIQUE A L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT	30
B - CONFORTER LES PROCÉDURES DE SÉCURITÉ.....	32
1. Des dispositions exigeantes et évolutives.....	32
2. Transgénèse et débat citoyen.....	33
3. Traitement des rejets.....	34
C - MALADIES RARES ET MÉDICAMENTS ORPHELINS	34
D - ADAPTER LES POLITIQUES D'EMPLOI ET DE FORMATION AUX ENJEUX.....	35
1. Incertitudes sur l'évolution des effectifs.....	35
2. Renforcer les disciplines de base et développer la transversalité ...	36
3. Des formations et qualifications spécifiques à la bioproduction	37
4. Des besoins particuliers pour les start-up	37
5. Industrie et chercheurs, vers une reconnaissance mutuelle	38
6. La mobilité géographique.....	38
CONCLUSION.....	41
Deuxième partie - Déclarations des groupes.....	43
ANNEXE À L'AVIS.....	67
SCRUTIN.....	67

**RAPPORT présenté au nom de la section des
activités productives, de la recherche et de la
technologie par M. Yves Legrain, rapporteur..... II - 1**

INTRODUCTION.....	5
I - CADRAGE GÉNÉRAL : MÉDICAMENT ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	6
A - LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉDICAMENTS ET LES ÉTAPES AMENANT À LEUR COMMERCIALISATION	6
1. L'importance de la réglementation dans la classification des médicaments	6
2. La chaîne de valeur du médicament	8
B - LES GRANDES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	17
1. La dynamique du marché pharmaceutique mondial	17
2. Un marché fragmenté	18
3. Les groupes pharmaceutiques.....	18
C - LA PLACE DE LA FRANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	20
1. La France est, depuis 1995, le premier producteur européen du médicament, dont 43 % à l'exportation	20
2. L'industrie pharmaceutique : un secteur d'emploi important et jusqu'ici en croissance	20
D - LES MUTATIONS EN COURS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MÉDICAMENT	21
1. Les groupes pharmaceutiques en risque de rupture	21
2. La recherche de compensations tous azimuts	22
3. Vers de nouveaux « business models »	23
II - LE BIOMÉDICAMENT : DE QUOI PARLE-T-ON ?.....	25
A - DÉFINITION(S).....	26
1. Le périmètre pris en compte	26
2. La famille des protéines recombinantes	28

B - L'ÉVOLUTION DU POIDS DES BIOMOLÉCULES DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE	31
1. Un taux de pénétration de 10 %.....	31
2. Une forte croissance	31
3. Des chiffres d'affaires élevés	32
4. Une part croissante dans l'innovation thérapeutique.....	32
5. Un positionnement sur des axes thérapeutiques à forts besoins médicaux non satisfaits	32
III - L'ÉCONOMIE DU BIOMÉDICAMENT ET LES SPÉCIFICITÉS DE LA CHAÎNE DE VALEUR PAR RAPPORT AUX MÉDICAMENTS CLASSIQUES.....	33
A - LA RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT	33
1. De la recherche à l'innovation : l'approche du médicament bouleversée par le progrès des connaissances dans les sciences de la vie.....	33
2. Les moyens affectés à la recherche	38
B - TRANSFERT DE CONNAISSANCES ET VALORISATION	46
1. La diffusion des connaissances.....	46
2. Valorisation dans les établissements publics : un bilan mitigé.....	47
C - DISPOSITIFS DE SOUTIEN	52
1. Les pôles de compétitivité	54
2. Le statut de la Jeune entreprise innovante (JEI)	55
3. Le crédit d'impôt recherche.....	57
4. OSEO	58
5. Projets ANR	59
6. L'accompagnement à la création d'entreprises à potentiel de R&D.....	60
D - BIOMÉDICAMENTS ET QUESTIONS DE SOCIÉTÉ	61
1. Biomédicaments et sécurité	61
2. Protection des personnes	63
3. Transgénèse.....	65
4. Expérimentation animale.....	65
E - PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ET BIOMÉDICAMENTS.....	67
1. L'évolution des réglementations sur les brevets.....	67
2. Pratiques, questions et régulation en matière de propriété intellectuelle.....	72
3. Les régulations de la propriété intellectuelle et les évolutions	76
F - LES ÉTUDES CLINIQUES POUR LES BIOMÉDICAMENTS	78

G - LA BIOPRODUCTION.....	79
1. Le process générique de production	79
2. Les différents systèmes de production utilisés : diversité des types de cultures.....	79
3. Production de lots cliniques et production de lots commerciaux....	81
4. Les enjeux de la production de biomédicaments.....	82
5. État des lieux actuel des capacités de bioproduction dans le monde	84
H - LA GALÉNIQUE	90
IV - LES ACTEURS DU BIOMÉDICAMENT	92
A - RECHERCHE PUBLIQUE	92
B - START-UP/JEUNES POUSSÉS : QUEL MODÈLE ÉCONOMIQUE ?	93
1. L'émergence d'une start-up : la conquête de la crédibilité pour accéder aux fonds.....	93
2. La stratégie des start-up et les options possibles en termes de valorisation économique des découvertes.....	94
3. Les « financeurs » des start-up	96
C - LES GROUPES PHARMACEUTIQUES	100
V - EMPLOI, QUALIFICATION ET FORMATION	105
A - DESCRIPTIF DES EMPLOIS, ÉVOLUTIONS	105
1. Dans le public	105
2. Dans le privé.....	105
B - FORMATIONS.....	106
C - RAPPROCHER DOCTORATS ET INDUSTRIE.....	109
D - RÉMUNÉRATION	112
1. Salaire.....	112
2. Invention.....	113
E - MOBILITÉ PUBLIC/PRIVÉ	114
F - LA MOBILITÉ DANS L'ESPACE EUROPÉEN DE LA RECHERCHE	114

ANNEXES.....	117
Annexe 1 : Les chiffres clés de l'industrie pharmaceutique	119
Annexe 2 : Les biomédicaments classification, classes thérapeutiques	123
Annexe 3 : Thérapies innovantes, nouveaux vaccins.....	125
Annexe 4 : Les pôles de compétitivité santé.....	129
Annexe 5 : Fixation du prix des médicaments.....	133
Annexe 6 : La politique européenne du médicament.....	137
Annexe 7 : Loi de Bioéthique	141
Annexe 8 : Glossaire.....	143
TABLE DES SIGLES	145
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	149

AVIS

**adopté par
le Conseil économique, social et environnemental
au cours de sa séance du mercredi 10 juin 2009**

Première partie
Texte adopté le 10 juin 2009

Le 15 mai 2007, le Bureau du Conseil économique et social a confié à la section des activités productives, de la recherche et de la technologie l'élaboration d'un rapport et projet d'avis sur *Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique*¹.

La section a désigné comme rapporteur M. Yves Legrain.

*
* *

INTRODUCTION

Porté par les avancées considérables de la recherche et de la technologie, notre système de soins est en train de vivre une nouvelle révolution. Plusieurs domaines technologiques en interaction ouvrent la voie à une prise en charge renouvelée des maladies : biotechnologies, génomique, imagerie, nanotechnologies, thérapies cellulaires, médecine régénératrice...

Le médicament demeure un élément déterminant des dispositifs de soin et n'échappe pas à ces bouleversements comme en témoigne la place importante prise par les biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique.

Faisant appel, directement ou indirectement, aux connaissances sur le vivant, et particulièrement au fonctionnement du génome humain, les biomédicaments, issus de procédés biotechnologiques pour leur recherche et/ou leur production répondent à des besoins importants qui, jusqu'ici, ne pouvaient être qu'imparfaitement satisfaits par les médicaments classiques. Ainsi, la plupart des biomédicaments sont prescrits pour la première fois à l'hôpital et traitent des pathologies à forts besoins médicaux (anti cancéreux immuno modulateurs, hémostase et endocrinologie).

Le succès des biomédicaments explique la croissance de leurs ventes deux fois plus importante que celle des médicaments classiques. Il trouve sa traduction dans le fait que près du quart des « blockbusters » de l'industrie pharmaceutique mondiale, c'est-à-dire des médicaments générant annuellement plus de 1 milliard de dollars de chiffre d'affaires, sont désormais des biomédicaments.

Or l'Europe, et plus encore la France ont pris du retard dans leur mise au point et leur production. Le marché est dominé par les firmes américaines, adossées à une recherche académique qui, dans le domaine des sciences du vivant, a été considérée comme une véritable priorité stratégique.

¹ L'ensemble du projet d'avis a été adopté à l'unanimité des votants (voir le résultat du scrutin en annexe).

Les biomédicaments génèrent une économie nouvelle et sa chaîne de valeur présente des spécificités.

Le succès de la recherche dépend, en effet, du fonctionnement harmonieux d'un nouvel écosystème du savoir, associant étroitement recherche fondamentale, recherche appliquée, innovation et développement, favorisant ainsi l'apparition et la croissance de PME innovantes. Ces entreprises sont à l'origine des deux tiers des nouvelles molécules et font mûrir les découvertes scientifiques jusqu'à un stade où elles peuvent être transformées en produits ou services qu'elles commercialiseront ou céderont à des étapes de développement plus ou moins avancé. Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique adopte des stratégies différentes, relevant d'une nouvelle approche de la gestion du risque. Cette nouvelle organisation du processus de recherche, multipartenariale, est profondément différente du modèle antérieur, intégré, selon lequel la même entreprise réalise en interne la totalité des étapes depuis la conception de la molécule jusqu'aux expérimentations cliniques.

Après avoir rappelé les enjeux liés au développement du biomédicament, en matière d'éthique, aux limites de la propriété intellectuelle ou aux tensions entre le niveau de la protection sociale et ses dimensions économiques, cet avis formule des propositions de nature à conforter les recherches dans les sciences de la vie et de la santé, à encourager les démarches de valorisation et à inciter les industriels à réinvestir dans l'amont de la recherche.

Une moitié des propositions, destinée à favoriser le lien entre découverte et innovation industrielle, pourrait s'appliquer à d'autres secteurs, l'autre partie est plus spécifique au domaine du biomédicament qui représente un enjeu de santé publique important.

Cet avis et le rapport joint voudraient contribuer à l'appropriation du minimum de connaissance nécessaire au citoyen pour aborder les dossiers de société et s'inscrit dans la continuité des travaux déjà menés par le Conseil économique, social et environnemental, sur les brevets (*Le rôle des brevets et des normes dans l'innovation et l'emploi*, avis adopté en mai 1998 sur le rapport de M. Christian Ramphft), les biotechnologies (*La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ?*, avis adopté en juillet 1999 sur le rapport de MM. Philippe Rouvillois et Guy Le Fur), la recherche (*L'économie de la connaissance : la recherche publique française et les entreprises*, avis adopté en décembre 2003 sur le rapport de M. François Ailleret) ou les nanotechnologies (*Les nanotechnologies*, avis adopté en juin 2008 sur le rapport de M. Alain Obadia).

I - LES ENJEUX DU BIOMÉDICAMENT

- **Le biomédicament prend une importance croissante aux côtés d'autres « thérapies innovantes »**

Les progrès des connaissances en biologie moléculaire et les avancées en biotechnologies conduisent aux évolutions d'un vaste ensemble comprenant de nouveaux outils d'aide à la recherche, des outils de diagnostic (séquençage des gènes, biopuces pour les tests ADN), de nouveaux systèmes de délivrance de principes actifs et des médicaments biotechnologiques.

Ces nouvelles voies thérapeutiques et technologiques représentent une mutation de grande ampleur dans la dynamique d'innovation pharmaceutique.

L'importance des biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique peut s'illustrer par la progression de leur marché, 17 % par an, et par leur importance dans l'ensemble des médicaments disponibles, 15 % en 2012. De plus, 70 % des biomédicaments traitent des pathologies à forts besoins médicaux, 63 % sont prescrits pour la première fois à l'hôpital (anti cancéreux et immuno modulateurs, hémostase et endocrinologie), 30 % des nouvelles molécules sont des biomédicaments et 75 % ont moins de 10 ans. Enfin, alors que le rendement de la R&D classique de l'industrie pharmaceutique ne cesse de décroître, le taux de succès des recherches est trois fois supérieur pour un biomédicament à celui d'un produit classique.

- **Le biomédicament est emblématique de questionnements et d'enjeux globaux, notamment sur la recherche et l'innovation**

Les biomédicaments représentent d'abord un enjeu en termes de politique de la santé car ils sont développés dans des classes thérapeutiques majeures pour lesquelles les besoins sont insuffisamment ou non couverts par les produits classiques.

Les biomédicaments représentent un enjeu au regard des objectifs d'une « économie de la connaissance » car leur découverte dépend d'une recherche de haut niveau, faisant appel à des qualifications élevées pour mettre au point des produits de haute valeur ajoutée.

Les biomédicaments représentent un enjeu économique. S'ils sont issus de la recherche nationale ou produits sur le territoire national, ils développent la croissance et l'emploi. À défaut, ils représentent une charge dans les dépenses de santé.

Les biomédicaments interpellent également la société au regard de la pérennité du système de protection sociale. Des recherches doivent être menées pour réduire le prix important de ces nouveaux produits car les principes d'équité et de solidarité doivent conduire à ce que tous puissent bénéficier de ces progrès de la science.

Enfin, la recherche, la mise au point et la fabrication des biomédicaments font appel à l'utilisation de matériel biologique et à la transgénése et donc soulèvent des questions de société relatives à la protection de l'environnement, à la sécurité des personnes ainsi qu'à des questions éthiques.

- **Le biomédicament interroge les processus de recherche et les articulations entre différents acteurs**

La connaissance des processus intimes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire permet de modéliser et de simuler l'évolution des maladies et donc d'adopter une approche plus rationnelle dans la mise au point d'un médicament.

La réussite de ce processus dépend d'abord du foisonnement des découvertes dans toutes les disciplines de la recherche fondamentale, puis de la capacité à détecter et valoriser les résultats susceptibles de déboucher sur une innovation. Les projets prometteurs issus de cette recherche, souvent développés par des « start-up », ont besoin d'une phase de maturation plus ou moins longue afin de démontrer un résultat chez l'homme avant de passer à la phase de production et de commercialisation. Cela conduit à la multiplication des acteurs tout au long du processus.

Cette organisation de la recherche sur les biomédicaments est profondément différente du modèle classique dans lequel le même laboratoire réalise, dans son centre de recherche, la synthèse chimique d'un nouveau produit, les tests de screening, de toxicité et les premières démonstrations d'activité avant d'organiser les essais cliniques à l'hôpital.

La mise au point des nouveaux médicaments dépend désormais de la coopération entre les composantes d'un triangle vertueux : recherche fondamentale/valorisation et maturation/industrie pharmaceutique. Il faut donc développer le processus de mise en réseau et de partenariats.

- **Les biomédicaments sont un élément structurant de la mutation du modèle économique de l'industrie pharmaceutique**

À ces évolutions dues au changement de paradigme scientifique s'ajoutent celles dues aux modifications du contexte économique et des modèles de développement. Les groupes pharmaceutiques sont confrontés aujourd'hui à un risque de ralentissement de leur croissance et à une banalisation de leur relative rentabilité sous l'impact de nombreux facteurs :

- fin de la protection par brevets pour de nombreux médicaments se traduira, à court terme, par de fortes pertes de chiffres d'affaire suite à la mise sur le marché de génériques ;
- essoufflement des « blockbusters » malgré des stratégies commerciales agressives ;
- saturation des marchés de soins primaires (soins essentiels relevant de la médecine générale) où l'impact commercial est maximal ;

- pouvoirs croissants des autorités réglementaires et des organismes payeurs.

Cette industrie est également confrontée à un changement des méthodes de production car la fabrication d'un biomédicament relève de process radicalement différents d'un process chimique, nécessite des installations complexes et coûteuses dont la conduite est particulière au regard d'une organisation industrielle traditionnelle.

Une nouvelle organisation des firmes pharmaceutiques, très différente du modèle intégré antérieur, se met en place. Aujourd'hui les grands groupes pharmaceutiques entretiennent de nombreuses relations avec d'autres firmes, plus petites et spécialisées dans l'une des étapes du processus, et des institutions de recherche. Ils multiplient les alliances, achats d'innovation (molécules ou sociétés), mettent en place de nouvelles organisations de la recherche et parfois encouragent la création de sociétés secondaires. Cette mise en réseau, sous forme de partenariat, dans certains cas par externalisation d'activités, touche progressivement l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament : recherche, développement (CRO - *Contract research organizations* et l'intervention des start-up), production (CMO - *Contract manufacturing organization*), commercialisation (CSO - *Contract sales organization*).

- **France : Changer de paradigme pour reconquérir une position historique en décalage croissant**

Premier producteur européen de médicament avec une croissance annuelle de l'ordre de 5 % du CA, l'industrie pharmaceutique française réalise 5,6 % des exportations françaises. Toutefois, depuis 2007, l'augmentation des importations entraîne une dégradation de l'excédent commercial.

Longtemps créateur d'emplois (en augmentation de 23 % sur 10 ans), et d'emplois qualifiés (les effectifs employés à la recherche ont doublé en 15 ans pour atteindre 14 % des effectifs), le secteur pharmaceutique connaît aujourd'hui des suppressions d'emplois importantes, principalement dans la visite médicale.

Les entreprises françaises accusent un retard certain dans l'innovation notamment dans le développement des biomédicaments. En 1965, 65 % des nouveaux médicaments provenaient d'Europe (origine chimique à l'époque), alors qu'aujourd'hui 60 % des biomédicaments sont d'origine américaine. L'écart va continuer à se creuser car seulement 22 % des biomédicaments sont en développement en Europe.

Retard encore sur les capacités de production puisque la France ne compte que 6 sites de bioproduction sur les 60 européens. Les besoins identifiés, d'après les molécules en fin d'étude clinique, nécessitent une augmentation de plus de 50 % des capacités existantes et, sur les 7 projets d'installation annoncés en Europe d'ici 2011, aucun n'était prévu en France avant que Sanofi n'annonce la reconversion de l'un de ses sites.

La place de premier producteur pharmaceutique acquise par la France risque ainsi d'être mise en cause par le développement de capacités de bioproduction à l'extérieur de l'hexagone que ce soit pour les biomédicaments ou pour les génériques.

À la question posée de l'attractivité du territoire, les analyses menées par les entreprises du médicament répondent de façon nuancée, mettant en évidence une perception sous estimée des atouts réels de la France. On remarquera notamment que la France est passée, en 2006, de la dixième à la seconde position en terme d'environnement fiscal et réglementaire favorable dans l'ensemble européen.

Cet avis se limite aux biomédicaments, les médicaments issus de procédés biotechnologiques pour leur recherche et/ou leur production. Les progrès des connaissances en biologie ouvrent des perspectives dans bien d'autres domaines comme les « thérapies innovantes » (thérapies génique et tissulaire) ou les dispositifs biomédicaux (prothèses biologiques artificielles) qui nécessiteraient des développements particuliers car ils soulèvent des questions spécifiques, notamment au regard d'une approche éthique. Ces produits sont par ailleurs, pour la plupart, en phase émergente, au niveau des essais cliniques pour les plus avancés, et le positionnement des industriels reste difficile à caractériser.

II - REVISITER LE PROCESSUS D'INNOVATION

A - LES MUTATIONS EN COURS

1. bouleversement des méthodes de recherche et d'innovation dans les sciences du vivant

La biologie moléculaire, apparue au XX^e siècle, a profondément bousculé l'approche des sciences de la vie. Au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, cette discipline a permis de comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire. La connaissance est ainsi passée du niveau d'observation le plus global à celui du fonctionnement des tissus, de la biochimie des cellules pour se centrer sur des processus à l'échelon moléculaire.

Le schéma originel, présent dans la plupart des esprits, « un gène/une protéine/une fonction », s'est considérablement complexifié. Le fonctionnement intime de la cellule et plus encore ses interrelations avec son environnement doivent être considérés comme un système de réseaux extrêmement complexes qui intègre différents niveaux d'information relatifs à la composition du génome, à ses évolutions, aux relations et interactions entre différents organites cellulaires, à l'expression des gènes, modulée par différents facteurs intra ou extra cellulaires, ces derniers assurant les « communications » entre cellules.

Les connaissances ont ainsi progressé selon un double mouvement de décomposition/ reconstitution : analyse des mécanismes élémentaires au niveau moléculaire, puis reconstruction de la complexité des interactions selon une approche plus physiologique.

La multitude d'informations et l'interaction entre différents paramètres nécessitent des processus d'analyse faisant appel à des algorithmes et aux biostatistiques et reposant sur différentes techniques faisant appel à des plates-formes d'analyse et à des collections de modèles animaux ou cellulaires.

- Les plates-formes de criblage à haut débit, issues des progrès conjoints de la robotique, de l'informatique, des nanotechnologies et des biotechnologies. Ces laboratoires miniatures et automatisés reposant sur des biopuces à ADN permettent de reproduire un test biologique ou biophysique pour analyser un grand nombre de molécules (6 000 essais par jour et par robot au lieu de 2 000 composés par an). Ces équipements sont coûteux et rapidement obsolètes car ils doivent être adaptés en permanence en fonction du rythme, rapide, des nouvelles découvertes.
- La création, le maintien, la conservation, le contrôle du statut sanitaire et l'analyse de modèles de lignées d'animaux mutants et génétiquement modifiés pour reproduire une maladie.
- L'entretien de collections de cellules cancéreuses cryopréservées (tumorothèques), à des fins d'essais thérapeutiques, nécessite des banques de taille suffisante accompagnées d'annotations biologiques.

Aucun groupe industriel ne pourrait mobiliser la totalité des moyens nécessaires à l'ensemble d'une recherche, d'où l'impératif d'organiser la mutualisation des compétences et des équipements sous formes diverses de partenariat.

2. bouleversement dans l'approche de la maladie : une médecine personnalisée

La plupart des maladies résultent de facteurs multiples et leur approche ne peut rester ciblée sur un seul mécanisme. La réponse d'un organisme, à une maladie comme à un médicament, dépend à la fois des caractéristiques génétiques de l'individu, de son histoire et des différentes « agressions » dont il a été victime. Un traitement adapté doit donc tenir compte de ces multiples paramètres qui peuvent être caractérisés de plus en plus finement et rapidement grâce aux performances des techniques de biologie moléculaire. Ces analyses devraient, dans les prochaines années, coûter le prix d'une banale analyse de sang rendant ainsi possible la généralisation d'une nouvelle approche du malade à travers une médecine personnalisée. Celle-ci devrait permettre une prescription des médicaments ciblée sur les seuls patients pour lesquels l'efficacité peut être démontrée par un test approprié.

Du médicament « taille unique » (un seul produit pour traiter tous les malades présentant des symptômes semblables), on passerait ainsi au médicament « sur mesure » permettant de corriger le mécanisme déficient en fonction des caractéristiques du malade, améliorant ainsi sa prise en charge.

La recherche translationnelle, qui se développe sur ces bases, implique le patient dans sa complexité afin de confirmer chez l'homme des résultats fournis par la recherche expérimentale, d'étudier les mécanismes du développement d'une maladie et d'étudier précocement les effets d'un nouveau traitement. Cette approche repositionne la recherche clinique et exploratoire en amont du processus de recherche. Il ne s'agit plus d'observer les effets d'un nouveau traitement sur le malade mais de trouver un remède pour corriger un dysfonctionnement identifié.

Cette recherche repose sur l'identification et la validation de biomarqueurs permettant de caractériser rapidement et précisément la nature des dysfonctionnements pour adapter un traitement. Ces phases de recherche et de développement précoces qui permettent de diminuer le nombre de projets devraient voir leur poids s'accroître au détriment des phases aval du développement et de la phase de commercialisation.

Au total, la recherche de nouveaux médicaments participe d'un nouvel écosystème du savoir dans lequel la recherche clinique exploratoire, essentiellement publique, interroge la recherche académique fondamentale pour trouver une réponse aux problèmes rencontrés. Les résultats de ces recherches, une fois brevetés à des fins de protection, peuvent être valorisés par les organismes de recherche publics, puis développés par des PME innovantes et enfin en produits et services transformés, soit directement, soit par l'intermédiaire de grands groupes industriels.

B - DYNAMISER LA RECHERCHE ACADÉMIQUE

1. Renforcer et stabiliser les moyens affectés à la recherche en général, aux sciences de la vie en particulier

Les connaissances fondamentales issues de différents secteurs (sciences de la vie, nanotechnologies, informatique, mathématique, physique...) sont indispensables aux progrès de la recherche sur les biomédicaments. Or, globalement, et en dépit d'un engagement financier de l'État supérieur à celui observé dans les autres puissances scientifiques, les moyens affectés à la recherche sont insuffisants au regard des défis de la compétition internationale. L'effort national en faveur de la recherche, apprécié selon le ratio DNRD/PIB, a baissé de 2,22 % en 2000 à 2,16 % en 2008 et sa croissance annuelle est inférieure à celle du PIB (1,9 vs 2,3 %). La France est en dixième place des pays de l'OCDE en termes d'effort de recherche, avec un ratio DIRD/PIB de 2,12 % en 2005, derrière le Japon (3,32 %), les États-Unis (2,62 %) et l'Allemagne (2,48 %) et se situe au-dessous de la moyenne de l'OCDE qui est de

2,25 %. De plus, ces financements sont soumis aux aléas de la conjoncture budgétaire alors que les programmes engagent des équipes et du matériel sur plusieurs années.

Plusieurs études d'origines diverses soulignent la nécessité d'améliorer la gestion des organismes publics de recherche, notamment en ce qui concerne les fonctions d'orientation, de coordination, d'évaluation ou d'élaboration des priorités afin d'augmenter l'efficacité des ressources affectées.

Concernant les sciences du vivant, les priorités affichées dans les discours depuis l'an 2000 n'ont pas été concrétisées augmentant l'écart avec les principaux pays européens ou les États-Unis. En France, le financement de la recherche en sciences du vivant représentait, en 2005, 2,4 Md€ soit 25,7 % du Budget civil de recherche et de développement technologique (BCRD) soit le même niveau qu'en 1990. Dans le même temps, la part de financements publics pour les sciences du vivant est passée de 36 à 45 % au Royaume-Uni (270 M£), de 47 à 56 % aux États-Unis (26,5 Md\$).

Enfin la fragmentation de la recherche entre les 27 États membres demeure un problème pour l'Europe. Sur 210 milliards d'euros investis par l'Europe dans la recherche, 15 % seulement font l'objet de décisions communautaires. Pour lutter contre ce morcellement inefficace au regard de la compétition mondiale, le conseil de compétitivité de l'Union européenne a précisé de nouvelles priorités pour l'Espace européen de la recherche qui prévoient, entre autres, de construire une fonction « orientation programmation » au niveau politique et de renforcer la programmation conjointe.

Selon les propositions déjà formulées dans différents avis du Conseil économique, social et environnemental, il convient d'investir massivement dans la R&D aux niveaux européen et national, un objectif minimal étant, au niveau national, un accroissement de l'effort public de 10 % par an dans les cinq prochaines années.

Pour améliorer l'efficacité de la dépense publique en matière de recherche il convient d'améliorer les modes de fonctionnement des organismes publics de recherche en termes de pilotage, coordination, et de réduire l'émiettement des structures. Ces évolutions indispensables ne porteront leurs fruits que si elles sont partagées et donc nécessitent la plus grande concertation.

Le Conseil économique, social et environnemental soutient les orientations du conseil de compétitivité de l'Union européenne qui prévoient, entre autres, de construire une fonction « orientation programmation » au niveau politique européen et de renforcer la programmation conjointe.

2. Coordonner les moyens affectés à la recherche dans le domaine de la santé

Les recherches dans les domaines des sciences de la vie et de la santé sont interdépendantes, mais répondent à des objets différents. Leur gouvernance doit être coordonnée mais les moyens budgétaires affectés à l'une ne peuvent l'être au détriment de l'autre. Les grandes orientations fixées dans le domaine de la santé relèvent de la loi quinquennale de santé publique inspirée des recommandations faites par le Haut Conseil de la santé publique après consultation de la conférence nationale de santé.

Entièrement dédié à la santé humaine, l'INSERM a pour mission de faciliter les échanges entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et la recherche thérapeutique ou diagnostique, dont le but est l'étude des maladies et de leur prévention.

Des dispositions sont à prendre pour que l'INSERM, pilote unique des recherches en matière de politique de la santé humaine, puisse coordonner les recherches dans ce domaine afin d'éviter les chevauchements inutiles et de réduire la fragmentation des sources de financement génératrices de lourdeurs de gestion.

Le Conseil économique, social et environnemental souligne l'importance des financements par projets pour piloter une politique de recherche en santé selon les priorités arrêtées. Toutefois, ces moyens ciblés ne doivent pas remettre en cause les moyens permanents indispensables au fonctionnement des structures

Notre assemblée se félicite de l'implication de la France dans le programme conjoint européen de recherches sur la maladie d'Alzheimer et invite les autorités à poursuivre la mise en commun de ressources avec les États membres sur d'autres thèmes relatifs aux biomédicaments.

Elle recommande la multiplication de partenariats public/privé conçus selon des modalités avantageuses pour toutes les parties concernées et le développement d'incubateurs par les groupes pharmaceutiques afin de remédier au faible niveau de financements privés dans la recherche académique biomédicale.

C - L'INNOVATION

1. Renforcer et coordonner la valorisation dans les organismes de recherche publics

La recherche académique dans le domaine de la santé a pour objet de développer les connaissances en matière de soins et de prévention. Les résultats de certains de ces travaux, notamment dans le domaine des médicaments, peuvent être exploités à des fins d'innovation par des industriels selon des processus de valorisation comprenant l'utilisation par des entreprises des brevets issus de la recherche publique, les contrats passés entre les laboratoires et les industriels et la participation directe des chercheurs et des établissements à la création d'entreprises.

Cette valorisation peut se concevoir selon deux approches complémentaires.

La démarche classique repose sur la valorisation de résultats de la recherche académique issus de projets blancs ou d'appels à projets relevant de choix politiques comme c'est le cas dans le domaine de la santé. Outre les ressources supplémentaires qu'elle apporte à l'organisme, cette approche doit également s'évaluer au regard des effets d'entraînement qu'elle peut avoir sur le tissu industriel.

Une autre démarche plus originale repose sur le développement de partenariats de connaissance noués entre l'organisme de recherche et un industriel afin de répondre à des problèmes particuliers qu'il rencontre dans ses développements. Cette démarche permet, par exemple, à l'Institut Pasteur d'augmenter ses ressources tout en faisant financer des programmes de recherche, définis en commun par l'industriel et les chercheurs, plus généraux que la simple résolution du problème soumis à l'origine.

Une dynamique de valorisation des résultats scientifiques s'est développée dans les organismes de recherche suite aux lois sur l'innovation et la recherche de 1999 et de programme du 18 avril 2006. Toutefois, ces évolutions sont variables selon les organismes : très développée au CEA qui a une culture industrielle, la valorisation est moins répandue dans la recherche universitaire.

Au CNRS, la valorisation est développée le plus en aval possible (jusqu'à la preuve de concept ou au prototype expérimental) afin d'associer les chercheurs au devenir de leur découverte et de multiplier les échanges.

Les organismes de recherche publics ont mis en place dispositifs et structures pour :

- inciter les chercheurs à breveter les résultats susceptibles d'avoir un débouché industriel (breveter avant de publier) et les former aux questions relatives à la propriété intellectuelle ;

- détecter les découvertes susceptibles d'avoir une application industrielle ;
- aider à la création de PME innovantes, après passage éventuel dans des incubateurs hébergés dans des locaux publics.

Dans certains organismes (INSERM, CEA), la démarche de valorisation relève d'une veille active organisée par des équipes spécialisées qui détectent dans les travaux en cours ceux susceptibles de déboucher sur des applications industrielles.

Les principales difficultés rencontrées relèvent des équipes du secteur public où coopèrent des chercheurs de différentes origines, soumis à des règles administratives différentes. Le partenaire à la valorisation a besoin d'un interlocuteur unique ayant un mandat de représentation clair pour régler les questions de copropriétés de brevets, négocier et signer, dans des délais relativement courts, des protocoles d'accord sur diverses questions (modalités de rémunération et de remboursements de frais de propriété industrielle, ou celles d'entrée au capital).

Le fonds de maturation est un dispositif destiné à financer la phase de maturation des projets de recherche des laboratoires publics. Cette étape, qui vise à obtenir une preuve de concept des inventions issues des laboratoires, permet de renforcer la propriété intellectuelle et la capacité d'industrialisation des résultats. Or les structures de transfert des organismes de recherche peinent à réunir des fonds suffisants pour jouer ce rôle de « qualificateur » d'innovation en germe, assez proche des amorceurs en capital, ce qui pénalise des projets prometteurs.

Dans le domaine du médicament la démarche de valorisation nécessite en sus un savoir-faire spécifique en matière réglementaire (toxicité, sécurité, autorisations diverses). Cette composante, caractéristique de l'industrie pharmaceutique, est le plus souvent étrangère aux chercheurs et nécessite des professionnels expérimentés à double culture : scientifique et « business ».

Les activités de valorisation tournées vers l'innovation à caractère industriel souffrent d'un déficit d'image auprès des chercheurs du public ; déficit conforté par les procédures d'évaluation des chercheurs et laboratoires, qui sont moins favorables aux activités de valorisation qu'à la publication de travaux académiques. Des critères plus qualitatifs que le nombre de brevets ou le montant des royalties tirées des licences devraient être pris en compte comme la nature des travaux ou l'importance des partenariats engagés et le développement de réseaux entre différentes entités.

La valorisation des connaissances à travers les publications, mission première des organismes publics de recherche, doit rester à l'abri de toute activité mercantile. Ainsi, des dispositifs adaptés sont à développer pour permettre la mise à disposition gratuite des connaissances, issues de recherches financées par des crédits publics, tout en prévoyant la rémunération des éditeurs.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande d'organiser des échanges d'expériences entre les différents organismes publics de recherche afin qu'ils s'enrichissent mutuellement de leurs pratiques de valorisation. Une attention particulière serait portée aux démarches de valorisation active reposant sur un dispositif de veille systématique pour détecter les projets prometteurs.

Pour répondre aux objectifs fixés dans le cadre d'une politique de santé, notre assemblée recommande de confier à une structure ou autorité existante une mission de veille complémentaire, afin de détecter parmi les travaux en cours ceux qui sont les plus susceptibles de contribuer à la mise au point des nouveaux médicaments répondant aux besoins identifiés.

Le Conseil économique social et environnemental recommande d'étudier la généralisation d'un dispositif de financement transversal aux organismes de recherche publics afin de faciliter la maturation des projets jusqu'à l'établissement d'une preuve de concept suffisante pour envisager une phase d'industrialisation.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de simplifier la gestion des unités mixtes de recherche notamment en désignant un maître d'œuvre unique dûment mandaté pour gérer une éventuelle copropriété sur les brevets et signer tous les contrats d'exploitation qui seraient nécessaires.

Notre assemblée recommande de mieux prendre en compte les activités de valorisation réalisées dans les critères d'évaluation des laboratoires et des chercheurs.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de prévoir des formations spécifiques et des rémunérations adaptées pour que les organismes publics de recherche disposent de professionnels compétents sur les métiers de la valorisation et de l'innovation.

Il recommande de poursuivre, dans un cadre européen, les démarches facilitant l'accès libre, après un embargo limité, aux publications de travaux ayant bénéficié d'un financement public.

2. Engager une réflexion générale autour des brevets pour concilier la protection des inventions et leur diffusion au bénéfice du plus grand nombre

La prise de brevets et la concession de licences sont indispensables pour garantir une rémunération aux inventeurs, structures et particuliers, et pour inciter les chercheurs et les entreprises à prendre des risques. Toutefois les déviations du système qui se développent nécessitent des réponses adaptées.

La complexité des demandes de brevet déposées à l'Office européen des Brevets s'est accrue, le nombre moyen de revendications par brevet a doublé et la part relative des revendications douteuses tend à s'accroître. Cette évolution augmente les délais nécessaires pour l'obtention d'un brevet au détriment de son

cycle de vie, entraîne des coûts supplémentaires en matière de litiges, érige des barrières injustifiées à l'entrée des marchés concernés, notamment pour les PME et, au total, augmente le prix des produits sans fournir en contrepartie d'effet bénéfique sur la société dans son ensemble.

Par ailleurs, la Commission européenne a lancé une enquête sur les groupes pharmaceutiques à propos de pratiques « ... *qui pourraient servir non à protéger l'innovation mais à empêcher la concurrence...* ».

Concernant plus particulièrement les biomédicaments, les dispositions européennes diffèrent des pratiques des autres pays, dont les États-Unis, sur deux points importants : la brevetabilité du vivant et les biosimilaires.

2.1. La brevetabilité du vivant

Selon la transcription en droit national d'une directive européenne, la simple découverte d'un élément du corps humain, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peut constituer une invention brevetable. Seule une invention « concrètement exposée » constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet. Un brevet ne peut donc être octroyé pour un organisme vivant préexistant ; ce n'est pas la matière biologique qui est protégée mais son application industrielle. Une application industrielle différente d'une même séquence de génome reste possible.

Ces dispositions qui ne s'appliquent pas dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, sont source de conflits. Ainsi, la société américaine *Myriad Genetics* qui a breveté deux gènes de prédisposition au cancer du sein fait valoir son droit à l'exclusivité sur tout autre test impliquant les deux gènes ; la société américaine « *Human genome sciences* » a obtenu un brevet sur le gène codant pour la protéine CCR5, sans application revendiquée, mais oblige tout autre utilisateur de ce gène, pour un test de diagnostic ou une recherche, à lui acheter une licence.

2.2. Les biosimilaires

Les produits biologiques sont beaucoup plus complexes que les molécules chimiques qui peuvent être facilement reproduites à l'identique. Les biomédicaments peuvent présenter de légères différences en fonction de leur préparation, différences qui peuvent interférer avec l'activité prévue, déclencher des processus non souhaités ou susciter des réactions immunogènes. C'est pourquoi l'Union européenne a retenu le terme « biosimilaire » pour caractériser les « copies » de biomédicaments dont le brevet est arrivé à expiration. Des dispositions précises rendent obligatoires des études spécifiques à chaque biosimilaire notamment des essais cliniques et des tests d'immunité car une variation infime dans la composition du produit peut générer de nouveaux effets. Le coût de ces développements peut être de cent fois supérieur à celui des génériques de produits chimiques. Or les États-Unis, l'Inde ou la Chine, grands

producteurs de génériques et de biosimilaires, ne s'astreignent pas aux mêmes contraintes d'où une différence importante en matière de coûts et de concurrence.

L'évaluation financière et comptable des actifs de la propriété intellectuelle reste fragile et soumise à débat en raison de la difficulté à la quantifier objectivement et de la volatilité qu'elle peut introduire dans le bilan d'une entreprise. Or, cette valorisation financière joue un rôle croissant comme source primaire de valeur traduisant la montée en puissance d'une économie de l'immatériel. La pratique, venue des États-Unis, commence à apparaître en France où l'on voit des start-up récemment créées céder leurs droits potentiels de propriété intellectuelle à des investisseurs afin de financer leur développement et d'élargir leurs marchés.

Ainsi, selon plusieurs observateurs, le brevet n'est plus seulement un outil de protection juridique il est également le cœur d'un nouveau marché promis à une croissance exponentielle, il peut être aussi une arme anti concurrentielle et si le dispositif dérivait il pourrait freiner l'accès aux technologies.

2.3. Dispositions spécifiques pour les pays en développement

La légitimité des brevets trouve sa limite dans la nécessité de rendre les médicaments essentiels accessibles aux populations défavorisées. Les clauses de l'accord international sur les Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) de 1994, aménagées en 2003 permettent, en cas d'urgence sanitaire, de recourir à une licence obligatoire afin de fabriquer un médicament sans le consentement du propriétaire de la licence si ce dernier refuse d'en abaisser le prix à un niveau accessible par le pays concerné. Ces médicaments fabriqués sous licence obligatoire peuvent désormais être exportés sans limitation à partir de pays tiers, pays en développement seulement, si le destinataire ne dispose pas des capacités de production industrielle. Or, l'esprit de ces accords est contrarié de diverses façons : reconnaissance tardive des génériques concernés, retrait d'autorisation, clauses restrictives dans les accords bilatéraux.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande d'accélérer l'adoption d'un brevet communautaire en veillant à en réduire le coût, en adapter les contenus et en garantir la qualité pour limiter les risques juridiques.

Notre assemblée recommande d'organiser une concertation avec toutes les parties prenantes afin de rechercher des adaptations souhaitables au système des brevets pour faciliter l'utilisation des ressources protégées, « patent pool », portefeuilles technologiques de brevets mis en commun par plusieurs entreprises et relatifs à une même technologie...

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de faire évoluer, pour l'harmoniser à l'échelle internationale, le droit du brevet sur le vivant en s'inspirant des dispositions européennes sur les inventions biotechnologiques afin de réduire l'écart avec les pratiques américaines. Cette évolution doit lever les ambiguïtés sur les éléments isolés du corps humain et préserver le recours à la licence gratuite pour les recherches. Cette évolution pourrait se faire par l'inscription dans les règles du droit international de mesures prises dans le cadre d'enceintes internationales comme l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle ou l'OMC.

Notre assemblée plaide pour l'extension internationale des dispositions européennes garantissant la sécurité des médicaments biosimilaires.

Elle appelle au respect et au renforcement du principe de la licence obligatoire, dont bénéficient les pays en développement confrontés à une crise sanitaire, afin de le rendre incontournable.

3. Pallier l'insuffisance de financement des PME innovantes

Les start-up et PME biotechnologiques assurent le passage des découvertes scientifiques vers des innovations en les faisant mûrir jusqu'à un stade où elles peuvent être transformées en produits et services. Ces entreprises ont des destinées différentes qui vont du développement autonome jusqu'à la vente de prestations de recherche en passant par la cession de projets de recherche à différents stades ou le développement conjoint ; 27 % des accords de licence ont lieu au stade préclinique et 24 % en phase III, l'essentiel entre la phase II et la phase III.

Certaines découvertes contribuent aux processus de R&D des groupes pharmaceutiques sous forme de services à très haute valeur ajoutée :

- mise au point à façon de bio-marqueurs innovants permettant aux laboratoires pharmaceutiques de mieux cibler leurs médicaments ;
- fourniture de matériels biologiques (cultures de cellules, modèles animaux génétiquement modifiés...);
- exploitation de plates-formes techniques complexes pour faire du criblage à haut débit.

D'autres PME Biotech développent les études sur un produit pour l'amener jusqu'au stade où il pourra soit être exploité directement, soit cédé, moyennant royalties, à un exploitant industriel. Ces entreprises sont à développement risqué car l'incertitude règne à chaque étape, le taux d'échec est élevé et la durée des études particulièrement longue.

Ces entreprises ne développent un chiffre d'affaires qu'après plusieurs années d'activité, elles ont donc des besoins de financement importants et durables couverts par des apports à différents titres et complétés par différents dispositifs de soutien.

3.1. Apports en capital

En phase d'émergence, l'essentiel des apports provient du créateur de l'entreprise, de l'entourage qu'il peut mobiliser (les *business angels*) et de fondations privées à but non lucratif. Certains grands groupes commencent à mettre en place des « *corporate bio-incubator* » visant à s'assurer la primauté des éventuels résultats futurs. Ce n'est qu'à l'issue de cette phase d'émergence que l'appel est fait à des investisseurs en « capital-risque ». Ces derniers se distinguent d'investisseurs classiques en apportant des fonds ainsi que leurs réseaux et expériences afin de soutenir le développement d'entreprises innovantes. L'introduction en bourse interviendra ultérieurement.

L'Europe continentale peine jusqu'ici à faire émerger un marché du capital-risque comparable en taille à ceux des pays anglo-saxons. La France et, plus largement, l'Europe continentale n'ont pas su constituer un écosystème du financement des PME qui accompagnerait les entreprises tout au long de leur cycle de vie, à tous les stades de leur développement.

Si le montant disponible des fonds d'investissements français est dans la moyenne européenne, les montants dévolus au capital-risque sont de faible ampleur, la prépondérance allant aux opérations de transmission. De plus, la part des entreprises de moins de 500 salariés tend à décroître comme le poids des entreprises technologiques. Le capital-investissement s'éloigne ainsi de sa fonction première consistant à faire émerger les entreprises de demain.

Les dispositions prévues en 2004 pour orienter 2 % de l'épargne investie dans l'assurance vie vers les « PME à potentiel de croissance » n'ont pas encore atteint leur objectif (1,6 %). Les dispositifs publics mis en place (fonds divers gérés par la CDC, incitation fiscale pour l'investissement dans les Fonds communs de placement pour l'innovation (FCPI), France Investissement connaissent un réel succès en termes de souscription mais ne suffisent pas à modifier le comportement des acteurs.

Ces difficultés nationales de financement par le capital-risque sont augmentées dans le domaine des biotechnologies de la santé en raison de la durée des recherches avant commercialisation et du risque très élevé au regard du résultat.

Les PME innovantes rencontrent des difficultés importantes pour trouver des financements dans la phase de maturation de leur projet. Elles doivent fréquemment traverser une « vallée de la mort », durant la période située entre l'accompagnement de premier niveau, assuré par les organismes de recherche et une panoplie d'aides diverses et le moment où leur projet sera suffisamment établi pour convaincre un investisseur ou un industriel. Cette insuffisance transitoire de financement est d'autant plus critique que les exigences des industriels en matière de « preuve du concept » se déplacent parfois jusqu'aux étapes des essais cliniques. C'est pourquoi la mise en place de fonds d'investissements « patients » acceptant un risque élevé et un engagement de longue durée est particulièrement cruciale dans ce domaine.

3.2. *Soutiens publics*

Ces derniers relèvent des mesures générales en faveur des PME, des jeunes entreprises et des entreprises innovantes :

- le soutien aux projets collaboratifs de recherche et développement dans le cadre des pôles de compétitivité ;
- le dispositif Jeune entreprise innovante (JEI), ouvert en 2004 afin de favoriser la création d'entreprises innovantes et de les aider dans le démarrage de leur activité ;
- le Crédit impôt recherche (CIR) qui bénéficie pleinement à des sociétés ayant une part importante de R&D.
- le soutien ciblé par OSEO Innovation des projets stratégiques de développement,
- les appels à projets de l'Agence nationale de la recherche, et notamment l'appel à projet BiotechS 2008 (Recherche partenariale en biotechnologies pour la santé).

Ces jeunes entreprises peuvent également trouver un environnement favorable, partage d'équipements ou de services logistiques, lorsqu'elles sont hébergées dans des incubateurs ou pôles de compétitivité.

Le simple énoncé de ces dispositifs multiples soulève la question de la complexité de gestion à laquelle doit faire face une petite entreprise, complexité plus grande encore pour l'entreprise qui émerge à un programme européen et sur des fonds régionaux dans le cadre d'un pôle de compétitivité. Par ailleurs, les délais d'attribution et de versement des aides sont trop longs, compte tenu de la fragilité des trésoreries de ces entreprises et les seuils pour certains projets (Fonds unifié de gestion interministériel (FUI), Agence nationale pour la recherche (ANR), trop élevés pour de jeunes PME innovantes. Différentes mesures tendent vers la simplification en confiant à OSEO une fonction de guichet unique, après la création du FUI. Sa gestion par OSEO est annoncée pour 2009.

Les PME biotech dénoncent également la variabilité des dispositifs et des priorités qui peuvent remettre en cause de fragiles équilibres financiers. Elles s'estiment pénalisées par la réforme du Crédit impôt recherche qui, outre sa réorientation massive vers les grandes entreprises, ne tient plus compte de l'augmentation des dépenses de recherche. Les PME innovantes sont également affectées par la réduction des crédits directs d'OSEO Innovation (de 800 M€ en 2008 à 500 M€ en 2009) aggravée par une réorientation de ces crédits vers les entreprises de taille intermédiaire.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de poursuivre la simplification dans l'accès aux dispositifs de soutien pour les PME Innovantes et de réduire les délais d'octroi des aides.

Il recommande de développer, dans les pôles de compétitivité et les incubateurs, des structures transversales pour aider les PME à gérer les divers dossiers de demande de soutiens financiers.

Notre assemblée demande une évaluation des mesures incitatives prises pour développer le capital-risque afin de les réorienter pour garantir leurs effets sur le développement des PME innovantes, particulièrement dans ce secteur où le risque est élevé.

Compte tenu de ce risque et de la durée des recherches, spécifique au secteur du biomédicament, notre assemblée recommande une adaptation et un abondement des dispositifs de financement existants afin d'accompagner la maturation de projets ciblés sur des axes thérapeutiques prioritaires.

D - STIMULER L'EFFORT DE RECHERCHE PRIVÉE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Les dépenses pour la recherche pharmaceutique représentent, en France, 11,1 % du chiffre d'affaires contre 2,8 % tous secteurs confondus et en Europe, 15,9 % du chiffre d'affaires contre 3,4 % tous secteurs confondus.

1. Un effort plus limité que chez les compétiteurs

La recherche dans l'industrie pharmaceutique européenne a perdu de sa compétitivité depuis 1990 principalement par rapport aux États-Unis qui, en multipliant les investissements en recherche pharmaceutique par 5,2, ont rejoint le niveau de l'Europe (26 Md€) dont les dépenses n'ont été multipliées que par 3,3. L'écart est inquiétant pour la recherche sur les biomédicaments financée à hauteur de 2,9 Md€ pour l'Europe contre 18,2 Md€ pour les États-Unis (2006).

De 1998 à 2003 la part de la valeur ajoutée affectée à la recherche par les industries de la pharmacie en France a baissé de 4 % alors que celle du Royaume-Uni augmentait de 15 % sur la même période. Ainsi en 2003, l'industrie pharmaceutique britannique a consacré 23,3 % de sa valeur ajoutée aux dépenses de R&D contre 8,8 % en France et 10,5 % en Allemagne.

Ainsi, en France, les ressources dégagées par une consommation importante de médicaments ne contribuent pas à un effort particulier de recherche.

Les industriels justifient le prix élevé des nouveaux médicaments par le coût des dépenses de recherche qui représentent 11 % du chiffre d'affaires dont la moitié est affectée aux recherches cliniques. On notera que les dépenses d'information des médecins généralistes représentent entre 12 % (chiffres LEEM) et 14 % (estimation Eurostaf) du chiffre d'affaires. Ces dépenses promotionnelles sont plafonnées à 4 % au Royaume-Uni. Des dispositions sont à l'étude afin d'affecter une partie des dépenses relatives à l'information des médecins vers une réduction des prix. On notera également que les redistributions aux actionnaires (dividendes et rachats d'actions) absorbent des sommes de plus en plus importantes qui, en ce qui concerne les grands groupes pharmaceutiques, avoisinent voire dépassent les dépenses de R&D.

2. Une orientation tardive et prudente vers les biotechnologies

Les biotechnologies représentent un vecteur d'innovation décisif pour les groupes pharmaceutiques, non seulement à travers les biomédicaments, mais aussi à travers l'amélioration de la productivité de la R&D et de ses processus.

Les groupes pharmaceutiques ont longtemps ignoré les apports des biotechnologies, « protégés » qu'ils étaient (et sont encore) par des rentabilités particulièrement élevées. En effet, les sociétés de biotechnologies sont à l'origine des deux-tiers des molécules actuellement en développement clinique. Face à la montée des contraintes externes (épuisement du modèle « blockbuster ») et à la persistance d'une faible productivité de la R&D, les groupes pharmaceutiques sont entrés dans des politiques plus proactives vis-à-vis des biotechnologies et des biomédicaments, notamment autour de deux axes centraux : le développement de politiques de croissance externe et l'émergence de nouveaux modèles de R&D plus transversaux et moins centrés sur l'interne.

Les groupes pharmaceutiques mettent à profit leur puissance financière pour rechercher, à travers des partenariats ciblés en phase de développement, les moyens de combler à court terme leur « pipeline » avec des produits rapidement commercialisables (*late stage*) et pour rebâtir, à moyen terme, une gamme de produits à tous les stades de développement (*early stage*).

En raison de la concurrence croissante entre groupes, le coût des accords de licence a été multiplié par 7 en 6 ans conduisant un nombre croissant de groupes à privilégier, depuis 2005, les acquisitions qui elles aussi ont connu une flambée des prix.

La crise financière mondiale peut contribuer à changer la donne dans la mesure où les sociétés de biotechnologies, financées par le capital-risque et la Bourse, ont été particulièrement impactées par le rationnement du crédit et la chute des cours de Bourse.

3. Première mise en commun de moyens au niveau européen

La Commission européenne et l'organisation patronale européenne, Fédération européenne des industries du médicament (EFPIA), ont engagé une initiative technologique conjointe (« *Innovative medicine initiative* ») afin d'identifier, pour y remédier, les « goulots d'étranglement » dans le processus de R&D, tels que la pharmacovigilance, l'efficacité des médicaments, la gestion des connaissances, l'enseignement et la formation.

Lancé en 2004 et mis en place fin 2007, ce projet est doté d'un budget total 2 Md€ (2008 à 2013) partagé par moitié entre la Commission européenne (apports financiers directs aux contractants PME et organismes publics) et la Fédération européenne des industries pharmaceutiques (EFPIA) sous forme de mise à disposition de moyens matériels et humains. Ces aides seront réparties suite à des appels à projets collaboratifs rassemblant des partenariats public/privé.

4. Évaluer les effets du dispositif de Crédit impôt recherche

Le dispositif du Crédit d'impôt recherche (CIR) repose désormais sur le niveau des dépenses réalisées en recherche, avec un barème par tranche mais sans limitation. Le montant estimé pour 2009 devrait atteindre 4,1 Md€, contre 1,4 Md€ en 2006. Selon l'avis des grandes entreprises, ce dispositif est de nature à maintenir les activités de recherche sur le territoire. Selon les jeunes PME Biotech, ces nouvelles dispositions, qui ne sont plus modulées en fonction de l'augmentation des dépenses de recherche, ont fait disparaître la prime aux entreprises vertueuses qui accroissent leurs dépenses, pénalisant des centaines de jeunes entreprises innovantes.

Le CIR comporte une disposition incitant aux coopérations avec les organismes publics en retenant pour le double de leur montant les dépenses relatives à des opérations de R&D confiées à des organismes publics de recherche, à des universités ou à des centres techniques industriels.

Toutefois, vu les sommes engagées, une évaluation régulière des effets sur les politiques de recherche des entreprises s'impose tant au regard du niveau des budgets consacrés à la recherche que de l'évolution des effectifs. Il conviendrait également de trouver un équilibre entre la nécessaire attractivité du territoire et le non moins nécessaire soutien ciblé aux PME innovantes.

Le Conseil économique, social et environnemental demande une évaluation régulière au regard des objectifs fixés (en termes d'effet sur le volume des recherches et sur les effectifs) et du montant consacré au Crédit impôt recherche.

Les modalités d'attribution aux jeunes PME innovantes doivent être revues pour tenir compte de l'augmentation des dépenses notamment dans les premières années d'activité.

Dans le cadre des dispositions envisagées pour réduire la pression sur les prescripteurs et améliorer l'information des médecins, le Conseil économique, social et environnemental recommande qu'un dispositif incitatif permette de réorienter une partie des dépenses actuelles de promotion aux dépenses de recherche.

Notre assemblée souhaite que la prochaine convention sur le prix du médicament qui sera passée entre l'État et l'industrie pharmaceutique intègre des engagements relatifs à l'accroissement de l'activité de R&D sur le territoire national, sans que cela conduise à une inflation des prix.

Elle invite les entreprises à ouvrir sur leurs sites des bio-incubateurs pour aider au développement de PME innovantes.

Le Conseil économique, social et environnemental encourage le développement de partenariats public-privé et privé-privé afin d'exploiter au mieux les avantages réciproques dans le cadre européen.

III - VALORISER TOUTES LES ÉTAPES DE MISE AU POINT D'UN BIOMÉDICAMENT

A - GARANTIR LA PROXIMITÉ TERRITORIALE DES ESSAIS CLINIQUES

La plupart des essais cliniques sont réalisés dans les hôpitaux par du personnel hospitalier et représentent près de 50 % du coût de la mise au point d'un médicament. Ces essais font l'objet d'une autorisation préalable délivrée par l'AFSSAPS et d'une convention fixant les modalités de prise en charge des surcoûts hospitaliers générés par l'étude.

Les infrastructures hospitalières françaises sont reconnues internationalement mais la productivité des études cliniques françaises, délais d'établissement des dossiers et rapidité pour rassembler un nombre suffisant de patients, est jugée trop faible ce qui expliquerait la perte de position leader de la France et la délocalisation des études vers d'autres pays.

Des initiatives conjointes, pouvoirs publics et industriels ont été prises pour faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques, création du Centre national de gestion des essais des produits de santé (GIP CeNGEPS), pôle de gestion des essais multicentriques à promotion industrielle.

Des centres d'investigation clinique, en partenariat entre l'Inserm et un Centre hospitalier universitaire ou un établissement hospitalier, entièrement dédiés à l'organisation, la coordination et la réalisation d'essais cliniques ont été créés pour améliorer la connaissance des maladies, leur traitement et leur prévention.

Dans cette perspective, il faut généraliser l'organisation, au sein des pôles hospitalo-universitaires, de structures actives de coordination des activités de recherche et d'enseignement. Fédérant en un véritable réseau plusieurs hôpitaux liés à plusieurs Unités de formation et recherche (UFR), voire relevant de plusieurs universités, elles permettraient de créer des masses critiques, évitant une « balkanisation » liée à l'existence de multiples UFR médicales.

Une coordination des essais cliniques est établie au niveau européen, entre six pays dans le cadre de l'*European clinical research infrastructures network* (ECRIN) animé par l'Inserm (harmonisation des procédures, support aux promoteurs dans la réalisation d'études multinationales en Europe).

Les biomédicaments étant conçus spécifiquement pour traiter une cible « humaine » il est plus difficile d'en évaluer la tolérance préclinique chez l'animal et il est nécessaire, entre autres, de multiplier des études immunologiques. Des études continuent d'être menées postérieurement à la première Autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de mieux connaître la place du médicament dans la thérapeutique et ses modalités de prescription. Ces particularités imposent une information constante des prescripteurs pour un meilleur suivi individuel des patients.

La seconde caractéristique des études cliniques sur les biomédicaments concerne leur grande spécificité tant au regard du mécanisme particulier d'une pathologie que des caractéristiques personnelles des malades. Les populations entrant dans une étude devraient être systématiquement ciblées à partir de leurs caractéristiques génétiques ce qui, pour certaines affections, peut rendre difficile la constitution d'échantillons importants, et faire appel au recrutement de volontaires dans le milieu familial ou via des associations de malades.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de poursuivre la simplification des procédures administratives afin d'accélérer l'organisation des essais cliniques.

Il recommande de poursuivre la réflexion visant à créer au sein des pôles hospitalo-universitaire des structures de coordination permettant de valoriser au mieux les potentiels d'activité clinique, de recherche et d'enseignement.

B - DÉVELOPPER LES CAPACITÉS DE BIOPRODUCTION EN FRANCE

La plupart des biomédicaments sont produits dans des bioréacteurs (fermenteurs) à partir de cellules animales, de levures ou de bactéries génétiquement modifiées, afin de leur faire produire ou sécréter les protéines recherchées. Quelques productions (10 %) sont faites à partir de « bioréacteurs vivants », plantes ou animaux transgéniques, cultivées pour les uns ou élevés pour les autres en enceinte confinée selon des normes de sécurité.

Le choix entre différentes méthodes dépend de la nature de la protéine à faire synthétiser, de la productivité du système, généralement faible (quelques milligrammes par litre en réacteur), et des difficultés d'extraction ou de purification.

Compte tenu des faibles volumes nécessaires - quelques grammes - la production de lots pour les études pré cliniques et cliniques est réalisée dans des installations spécifiques de quelques centaines de litres, aux normes GMP (bonnes pratiques de fabrication). La construction d'une unité de bioproduction pour des lots commerciaux (plusieurs milliers de litres), représente un investissement de 150 à 800 M€ et nécessite entre 4 et 6 ans du début du projet de construction à la qualification de l'usine pour la mise en opération. La décision de construction doit donc être prise avant la fin des études cliniques et l'obtention des autorisations de mise sur le marché. Les grands laboratoires biopharmaceutiques disposent, le plus souvent, de leurs propres capacités de bioproduction. Mais, compte tenu de la lourdeur de l'investissement, les sociétés de biotechnologies de taille plus réduite passent par des CMOs (*Contract manufacturing organizations*).

La capacité totale mondiale de production biologique était estimée à environ 3 millions de litres en 2008, dont 30 % sont celles de CMOs qui ont engagé d'importantes extensions de capacités. Pour répondre aux besoins connus, les molécules en étude clinique, les capacités de bioproduction en cellules devraient croître de 52 % sur les trois prochaines années, correspondant à une augmentation d'un million de litres. Ces investissements (10 Md€) sont répartis, approximativement par tiers, sur l'Amérique du Nord, l'Asie et l'Europe pour laquelle sept projets sont en cours. Aucun n'était prévu en France d'ici 2011 avant que ne soit annoncée la reconversion partielle d'un site de *Sanofi*.

Pour éviter le transfert complexe de technologies entre sites de production, les industriels préfèrent confier la fabrication de leur produit à un seul opérateur pouvant assurer la continuité de la chaîne depuis les lots de la préclinique jusqu'aux lots pour la commercialisation.

La production de biomédicaments va se substituer en partie à celle de produits classiques d'où des menaces sur la pérennité des sites actuels qui de plus sont concurrencés par les génériqueurs indiens ou chinois. L'activité économique et les emplois pourraient être conservés sur ces sites en les reconvertissant vers la bioproduction. L'opération, cependant, est délicate car les installations, les process et les qualifications sont radicalement différents, seuls les espaces libérés et une partie de la logistique peuvent être réutilisables. Des actions spécifiques de formation longue doivent être organisées pour reconvertir un maximum de salariés aux nouvelles fonctions.

Les entreprises du médicament justifient le prix élevé des biomédicaments par le coût et le risque des recherches ainsi que par les coûts de la bioproduction qui sont plus importants que pour un produit chimique. Des recherches sont engagées pour réduire ces coûts de production en sélectionnant des lignées cellulaires plus productives, en utilisant des facteurs d'expression plus actifs, en testant différents types de substrats ou en améliorant les process d'extraction et de purification. Toutefois, ces travaux sont insuffisamment développés alors que l'on pourrait en attendre une baisse des coûts finaux.

Par ailleurs, des approches alternatives reposant sur le développement de technologies jetables sont à l'étude. Les dispositifs à usage unique permettent d'éviter les étapes de nettoyage tout en prévenant les risques de contaminations croisées et d'alléger les phases de requalification de la chaîne de production après chaque lot fabriqué. L'économie totale réalisée par le transfert d'une chaîne de production « inox » à une chaîne de production plastique est évaluée à plus de 30 % avec les technologies actuellement disponibles.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de soutenir des partenariats public/privé ou privé/privé afin de favoriser la création en France de nouveaux établissements de production de lots commerciaux de biomédicaments.

Il recommande de mobiliser des aides spécifiques pour reconvertir les sites de production classiques menacés de fermeture. Ceci nécessite de mobiliser, sur longue durée, des moyens provenant de l'entreprise (y compris en termes de reconversion des personnels), des fonds de formation de la branche et des partenaires locaux.

Notre assemblée recommande de lancer des programmes de recherches spécifiques afin de réduire les coûts de bioproduction pour abaisser le coût final des biomédicaments. Ces programmes porteraient d'une part, sur les différentes étapes permettant d'améliorer le rendement des productions en fermenteur, les méthodes alternatives de bioproduction (végétaux et animaux génétiquement modifiés élevés en enceinte confinée) et d'autre part, sur la mise au point d'installations à usage unique afin de produire les petits lots et des lots commerciaux.

C - SYSTÉMATISER LES RECHERCHES EN FORMULATION GALÉNIQUE

Pour devenir médicament, un principe actif doit être présenté sous une forme stable et d'administration aussi aisée que possible. Les biomédicaments posent des problèmes spécifiques en raison de leur difficulté d'absorption, de leur fragilité et de la localisation parfois intra cellulaire des cibles thérapeutiques.

Les recherches en galénique portent sur de nouvelles voies d'administration (nasales et pulmonaires souvent évoquées). D'autres pistes s'appuient sur les nanotechnologies pour encapsuler les molécules actives dans des liposomes afin de les protéger, les adresser vers des compartiments intracellulaires spécifiques, voire, en utilisant des vecteurs dits de troisième génération, pour aider les molécules à franchir la barrière hémato-méningée afin d'atteindre directement les cellules nerveuses.

Or, la formulation galénique est longtemps restée le parent pauvre dans les recherches sur le médicament, condamnant parfois à l'oubli des molécules intéressantes mais fragiles ou difficiles à administrer. Les approches développées par des équipes pluridisciplinaires associant pharmaciens, ingénieurs, pharmacologues, cinétiens permettent aujourd'hui de relever les défis en utilisant des technologies non conventionnelles (par exemple dispersion solide, extrusion par fusion, nanosuspension...) qui augmentent la solubilité et la biodisponibilité ou d'atteindre, le plus spécifiquement possible, les cellules cibles sans entraîner de toxicité pour le reste de l'organisme.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande d'organiser des appels à programme spécifiques pour développer les études sur les formes galéniques adaptées aux biomédicaments.

Au vu des nouvelles connaissances en matière de formulation galénique, notre assemblée recommande de relancer des recherches sur des molécules actives abandonnées faute de forme galénique adaptée.

IV - ARTICULER MODÈLE ÉCONOMIQUE ET ENJEUX SOCIAUX

A - RECONNAÎTRE UNE PLACE STRATÉGIQUE A L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT

La question du retard pris dans le développement des biomédicaments doit être intégrée dans une approche globale tenant compte des questions d'ordre économique et politique.

Le risque réel de perdre les positions acquises en matière de mise au point et de production de médicaments pourrait affecter la capacité à mettre en œuvre une politique de santé. Les priorités nationales retenues à travers le plan cancer ou Alzheimer impliquent, outre les connaissances médicales sur le sujet, de développer des recherches sur des produits actifs dans ce domaine. À défaut, il faudrait dépendre des résultats de travaux conduits ailleurs.

Présentées comme des charges pour le système de protection sociale, certaines dépenses de santé peuvent être considérées en fait comme des investissements lorsqu'elles sont affectées au remboursement d'un médicament issu de la recherche nationale ou produit sur le territoire ; ceci revient à financer de l'emploi et de la croissance alors que l'importation d'un produit représente une charge nette.

Les recherches et la production de biomédicaments s'inscrivent dans les objectifs d'une « économie de la connaissance » car elles nécessitent des travaux de haut niveau, faisant appel à des qualifications élevées pour mettre au point des produits à forte valeur ajoutée.

Ces considérations soulignent l'intérêt des mesures propres à favoriser la recherche et la production de biomédicaments en Europe en général et en France en particulier. Cette approche nécessite la transparence la plus totale sur le circuit économique du médicament.

À cet égard, les associations diverses et les partenaires sociaux impliqués dans les différents systèmes de protection sociale sont critiques vis à vis d'une industrie pharmaceutique dont ils dénoncent les pratiques incitant à la consommation (dont les pressions sur les prescripteurs), le niveau des prix qui pèsent sur les systèmes de protection sociale, l'opacité en matière de justification des coûts et une offre de produits qui est autant influencée par le marché potentiel que par les besoins en matière de santé. La dépense en médicament est plus importante en France que dans les autres pays d'Europe mais les dépenses en matière de recherche y sont proportionnellement plus faibles.

Il faut rappeler en outre que des financements publics conséquents sont présents tout au long de la chaîne conduisant à la mise au point de médicaments : financement de la recherche publique en général et de la recherche biomédicale en particulier, financement de multiples dispositifs de soutien jusqu'à des stades de plus en plus avancés de la recherche (donc réduisant les risques), recherches cliniques organisées, moyennant finance, dans les hôpitaux publics et financement par la collectivité, à travers les systèmes de protection sociale. Or, les nouveaux produits mis sur le marché à un prix toujours plus élevé sont les principaux responsables de l'augmentation des dépenses pour les médicaments.

Aucune donnée ou étude ne permet de consolider la totalité de l'effort financier public affecté au développement des médicaments, les charges supportées par les industriels et au total de justifier le niveau de prix pratiqués. Des informations plus précises sur la chaîne du médicament permettraient de cibler les étapes les plus coûteuses (multiplication des brevets, production...) afin d'orienter des études pour en réduire le coût. Si la complexité génère des coûts croissants, encore faut-il les justifier et s'efforcer de les réduire.

De par la nature de son activité, contribuer à l'amélioration de la santé, et l'origine du financement par le patient-consommateur (sur indication du prescripteur) via les systèmes de protection sociale, l'entreprise pharmaceutique se doit, plus que tout autre, d'être une entreprise citoyenne.

Le LEEM plaide pour une responsabilité sociétale des entreprises du médicament « ... *reposant sur la mise en œuvre d'un développement économique plus "durable", la production de biens et services qui génèrent un maximum d'utilité thérapeutique et sociale, dans des conditions de gouvernance, d'éthique et de transparence bien définies, répondant à une forte implication environnementale et sociale et qui ne font peser aucun risque sur les générations actuelles ni sur les générations futures* ».

Au vu des analyses précédentes il existe des marges de progression pour atteindre ces objectifs et il est nécessaire que ces engagements des entreprises du médicament soient complétés par un investissement plus important au niveau des recherches fondamentales.

Le Conseil économique, social et environnemental estime que la société civile se doit de porter une attention particulière au secteur du médicament en général et du biomédicament en particulier. Au-delà du débat, justifié, sur les modalités de prescription, les prix et les conditions de remboursement des médicaments, la filière du médicament participe de l'autonomie en matière de politique de santé, du développement d'une « société de la connaissance » et doit s'intégrer dans un ensemble équilibré avec les dispositifs de protection sociale. Ceci nécessite une plus grande transparence dans les informations mises à disposition du public.

Notre assemblée demande l'établissement d'un rapport d'évaluation économique global sur les différentes aides publiques mobilisées pour la mise au point des nouveaux médicaments. Ce rapport aurait pour objet de mettre en évidence les gains pour la collectivité et les risques pris par les entreprises au regard de leur rentabilité.

B - CONFORTER LES PROCÉDURES DE SÉCURITÉ

1. Des dispositions exigeantes et évolutives

Les dispositifs de sécurité contraignants contribuent au faible niveau de contestation des recherches portant sur les biomédicaments. Les premiers stades de la recherche sont encadrés par les mesures techniques de prévention, notamment de confinement mises en œuvre dans les laboratoires où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. L'utilisation d'animaux pour les modèles expérimentaux est encadrée et soumise à déclaration. Des règles de bonne pratique de laboratoire sont appliquées, permettant entre autres la traçabilité des résultats. Les fabrications ne peuvent se faire qu'après autorisation et contrôle par l'AFSSAPS. Les expérimentations

cliniques sont également strictement encadrées notamment en ce qui concerne le respect des personnes.

Une fois les médicaments commercialisés, des dispositifs particuliers de pharmacovigilance permettent d'enregistrer au niveau national (Centres régionaux de pharmacovigilance) et européen (EUDRAVIGILANCE) toute anomalie grave résultant de leur usage.

C'est sur la base d'études complémentaires et/ou des incidents signalés que le retrait d'un médicament déjà commercialisé peut être décidé par les autorités sanitaires compétentes (AFSSAPS). Depuis le retrait brutal du marché de la Cérivastatine® en août 2001 puis du Vioxx® en octobre 2004, la surveillance des médicaments a évolué et s'appuie désormais sur des plans de gestion des risques, l'identification, avant la mise sur le marché, des enjeux et des méthodes de maîtrise des risques. Elle intègre de plus, la notion d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation.

2. Transgénèse et débat citoyen

Les recherches sur les biomédicaments comme leur fabrication reposent sur des techniques de transgénèse que ce soit pour développer des modèles de maladie par des souches d'animaux génétiquement modifiés, pour la recombinaison d'ADN, dans des cellules animales des bactéries ou des levures, à des fins d'expérimentation ou de production ou que ces soit pour modifier le patrimoine génétique de plantes ou animaux dans le but de produire les protéines recombinantes composant les biomédicaments.

Ces travaux semblent mieux acceptés que ceux menés sur les OGM alimentaires en raison, sans doute, de l'utilité, voire du caractère vital, du produit comme de l'existence et du respect des dispositifs de sécurité rappelés ci dessus.

Toutefois, l'objet de ces recherches comme la nature des travaux ne dispensent pas, d'une information du public ni de l'organisation de débats citoyens entre autres au regard de la place des innovations thérapeutiques dans une politique de santé dont les choix doivent être partagés au delà d'un cercle de spécialistes aussi éminents soient ils.

Des initiatives comme les cafés du gène organisés par le Génopole d'Évry, ou l'organisation de conférences débats sont à développer. Un minimum de connaissance est nécessaire pour aborder ces échanges, le rapport joint à cet avis et les débats de cette enceinte voudraient y contribuer.

3. Traitement des rejets

Différentes alertes ont été lancées concernant les rejets de médicaments dans les eaux usées. Si 70 % des rejets médicamenteux sont traités par les stations d'épuration, certains résistent et peuvent être perturbateurs pour l'environnement. Toutefois, les concentrations écartent les risques pour les humains. Ces pollutions concernent principalement les composés d'origine chimique, plus anciens. Des études restent à mener pour confirmer que les biomédicaments de nature protidique sont plus facilement dégradés.

Le Conseil économique, social et environnemental constate que les recherches sur le biomédicament sont peu contestées comparativement à celles menées dans d'autres domaines de la biotechnologie. L'existence et le respect de dispositifs de sécurité, de prévention, de protection des personnes comme celui des normes pour bonnes pratiques de laboratoire, de fabrication ou d'expérimentation animale contribuent à cette bonne acceptation. Il convient d'évaluer régulièrement l'adéquation de ces dispositifs aux évolutions des pratiques, de doter de moyens suffisants les organismes chargés de les mettre en œuvre et de former régulièrement le personnel impliqué.

Notre assemblée réitère ses recommandations visant à initier un processus de veille sanitaire renforcée auprès des salariés travaillant en contact avec les nanomatériaux.

Elle invite les structures d'incubation et les pôles de compétitivité à mettre à disposition des PME les moyens nécessaires pour les aider à mettre en œuvre ces multiples dispositifs réglementaires.

C - MALADIES RARES ET MÉDICAMENTS ORPHELINS

Les maladies rares touchent 4 à 6 % de la population. 80 % de ces maladies sont d'origine génétique.

Les traitements relèvent souvent de la thérapie génique, qui n'entre pas dans le cadre de cet avis, mais nécessitent également d'autres produits issus des biotechnologies. Les entreprises hésitent à les développer car, compte tenu des débouchés limités, elles ne peuvent espérer en tirer des bénéfices voire risquent des pertes financières.

Un statut de « médicament orphelin » a été créé en Europe en 2000 afin d'inciter les industriels à développer ces produits. Ces dispositions prévoient une procédure d'enregistrement accélérée et une garantie de commercialisation exclusive sur dix ans minimum. Suite à un accord de 2007, les procédures d'autorisation européennes (EMA) et américaine (FDA) ont été rapprochées afin de réduire des disparités inutiles dans les réglementations et diminuer les coûts qui y sont associés pour l'industrie et les consommateurs.

Ces mesures incitatives de l'Union européenne pour la R&D sur les médicaments orphelins ont permis de mettre 22 nouveaux médicaments sur le marché en cinq ans. Toutefois, les associations de patients font valoir que ces derniers sont trop chers notamment parce qu'il reste difficile de trouver des sous-traitants fabriquant de petites quantités dont seulement une partie va être utilisée. Cette préoccupation renvoie aux recommandations faites à propos de la bioproduction et visant à développer des installations adaptées et des recherches sur des dispositifs jetables plus flexibles et moins coûteux.

D - ADAPTER LES POLITIQUES D'EMPLOI ET DE FORMATION AUX ENJEUX

1. Incertitudes sur l'évolution des effectifs

La recherche publique dans le domaine biomédical mobilise environ 22 % du potentiel national de recherche, soit environ 10 000 équivalents temps plein (dont 60 % chercheurs exclusifs) auxquels il faut ajouter un nombre à peu près équivalent pour tenir compte des doctorants, des post-doctorants ou des contractuels.

Les universités scientifiques ont perdu de 20 à 40 % de leurs étudiants en dix ans pour diverses raisons dont la faible attractivité des carrières scientifiques, des conditions de travail et de rémunération dissuasives pour nombre de doctorants et de docteurs et de trop rares opportunités de carrières latérales offertes aux scientifiques. Pour corriger la baisse de l'attractivité des carrières de la recherche, le rapport du Conseil supérieur de la recherche et de la technologie, comme celui de l'Académie des sciences, préconise la revalorisation des rémunérations des chercheurs et enseignants-chercheurs afin de revenir à un niveau comparable, à qualification semblable, à celui des autres corps de l'État et à celui des chercheurs travaillant dans des pays avec lesquels la France se trouve en concurrence.

L'emploi privé dans les biotechnologies de la santé, est estimé par le LEEM à environ 20 000 personnes. L'industrie du médicament emploie dans son ensemble, 14 000 chercheurs salariés, ce qui représente 14 % des effectifs soit un niveau élevé par rapport à d'autres secteurs. Toutefois, 80 % de ces emplois sont concentrés dans 10 entreprises. De plus, les grands groupes réorganisent leurs centres de recherche en privilégiant le pays de la maison mère et le dynamisme des environnements de recherche (recherche publique, entreprises de biotechnologie...). Ce dernier point pénalise les emplois en France, compte tenu du retard pris dans les investissements en R&D, publics comme privés, comparativement aux États-Unis, au Royaume-Uni, à la Suisse, à l'Irlande ou à l'Allemagne.

L'emploi dans les PME innovantes en biotechnologies a augmenté de 18 % entre 2005 et 2007. Ainsi les dispositifs favorisant leur développement ont-ils un double effet, développement des activités de recherche et de l'emploi, qui mérite d'être pris en considération.

Le niveau de qualification est élevé dans l'industrie pharmaceutique : 29 % des salariés sont des médecins, pharmaciens, ingénieurs ou scientifiques (vs 13 % dans l'industrie) ; les niveaux de formation Bac + 2 représentent près de 24 % des effectifs (vs 13,5 % dans l'industrie).

2. Renforcer les disciplines de base et développer la transversalité

Plus de 500 formations initiales portant sur les biotechnologies ou intégrant un enseignement sur les sciences du vivant (bioproduction, enzymologie...) ont été recensées dans une étude de l'Observatoire des métiers de la branche, de Bac+2 aux écoles d'ingénieurs et doctorales. Cette étude souligne, entre autres, la nécessité de renforcer certaines disciplines.

Les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie moléculaire et les biotechnologies proviennent des grands organismes de recherche et d'enseignement supérieur. Ils sont donc le lieu privilégié pour organiser des formations adaptées au domaine. Les offres de formations universitaires dans le domaine des biotechnologies connaissent un véritable foisonnement, intègrent la nécessaire transversalité entre disciplines (biochimie et biologie cellulaire, pharmacologie, physique-chimie, mathématiques, informatique, biostatistiques). Certaines renforcent les éléments de professionnalisation en complétant les cursus par des formations aux processus qualité, au dispositif réglementaire, à la gestion des équipes. Toutefois, d'autres disciplines, particulièrement stratégiques pour les industriels sont insuffisamment développées : l'épidémiologie, la biostatistique, la pharmacologie, le développement galénique, la pharmacovigilance et la gestion de la propriété intellectuelle. De plus, il semble nécessaire d'accroître les compétences des chercheurs et ingénieurs en gestion des hommes et en gestion d'entreprise et compétences managériales.

Des formations interdisciplinaires d'ingénieur en biotechnologies sont organisées par plusieurs grandes écoles (Strasbourg, Bordeaux). L'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon prépare à un diplôme de pharmacien ingénieur suite à un cursus commun à des étudiants en pharmacie ou en école d'ingénieur. La Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry a introduit en troisième année dans le cursus des études, de la biotechnologie pharmaceutique avec notions sur la production de protéines recombinantes, thérapies géniques et cellulaires et travaille sur les fiches de normalisation de l'EMA.

Cependant, la recherche en sciences du vivant pâtit globalement, comme les autres disciplines, du faible effort global de la France en faveur de l'enseignement supérieur ; la France est classée en 2006 au quinzième rang de l'OCDE pour les montants investis dans l'enseignement supérieur.

3. Des formations et qualifications spécifiques à la bioproduction

Des besoins spécifiques sont recensés en matière de bioproduction mais, faute de création de capacité à moyen terme, les débouchés sur le territoire sont incertains, une partie des étudiants formés part à l'étranger.

Les modes de fabrication en bioproduction font appel à différents processus de fabrication (fermentation, bioréacteurs, culture cellulaire...) et de purification (crystallisation, centrifugation, chromatographie) qui nécessitent une technicité accrue et une culture biologique reposant sur une maîtrise des connaissances fondamentales et appliquées.

Les compétences requises pour les techniciens ne diffèrent pas de celles requises pour le technicien de fabrication de médicaments classiques mais doivent être complétées selon l'étape de production, le traitement enzymatique en phase de purification et la culture cellulaire pour la fabrication... Un Certificat de qualification professionnelle adapté à la biologie est à l'étude dans le cadre du comité paritaire de l'Observatoire des métiers de la branche. Pour compenser la difficulté, et le coût, à simuler dans les lieux de formations des ambiances de travail aux normes de sécurité, il serait bon de développer des formations en alternance à tous les niveaux, afin de confronter apprentis et étudiants aux réalités de l'entreprise.

Le Genopôle et l'université d'Évry organisent conjointement une formation à la production. Une installation pilote sera également construite afin de former les étudiants dans des conditions semblables à celles requises par les bonnes pratiques de fabrication « GMP like ». Cette initiative, qui répond à une demande des industriels, repose sur le pari que l'augmentation du nombre d'étudiants formés à la production pourrait être une incitation à la localisation de sites de production sur le territoire.

4. Des besoins particuliers pour les start-up

Les jeunes PME innovantes qui, à l'origine, bénéficient des compétences scientifiques élevées de leur créateur, ont très vite également besoin d'autres compétences, en matière de finance, de gestion de la propriété intellectuelle, de maîtrise du contexte réglementaire, de relations avec le milieu hospitalier et médical et enfin de marketing. Il est impossible à une PME de recruter, et d'utiliser, à temps plein les professionnels au profil expérimenté, d'où l'idée de chercher des solutions de mutualisation des compétences à travers différents dispositifs légaux existants. Les pôles de compétitivité devraient faciliter ce type de rapprochement en s'appuyant sur la proximité géographique des entreprises.

5. Industrie et chercheurs, vers une reconnaissance mutuelle

La mobilité des chercheurs publics vers l'entreprise reste exceptionnelle. En 2004, moins de 200 chercheurs du service public de la recherche ont utilisé l'un des dispositifs leur permettant de collaborer avec des entreprises privées.

Seulement 28 % des docteurs dans le secteur des sciences travaillent dans le privé contre 51 % des docteurs en sciences de l'ingénieur. Les industriels conservent une méfiance à l'égard du chercheur (manque d'adaptabilité), perçoivent difficilement l'offre de formation universitaire et reprochent un manque de culture de l'entreprise (gestion, management, exigences de délais...). Inversement les chercheurs privilégient l'augmentation des connaissances, le nombre et la qualité des publications et ont peu de contacts avec les entreprises.

Plusieurs initiatives font évoluer la situation. Les bourses CIFRE, sur des projets d'entreprise, favorisent l'insertion des doctorants, dont 43 % vont travailler dans la recherche privée et moins de 25 % dans le secteur public, soit une répartition inverse des doctorants issus de laboratoires publics. Sur près de 12 000 bourses CIFRE financées en 25 ans, 18 % relevaient des Sciences de la Vie et de la Terre, dont 3 % sur le secteur pharmacie et près de 4 % sur les biotechnologies.

De son côté l'Association Bernard Grégory propose aux jeunes thésards de découvrir le monde de l'entreprise, les aide à gérer leur thèse comme une première étape de la vie professionnelle et à mettre en valeur dans leur CV les compétences professionnelles transversales qu'ils ont développé durant leur projet.

Les Écoles Doctorales, découlant de la loi programme de 2006, ont vu leur rôle précisé dans le suivi du travail, l'attribution des diplômes et la promotion des doctorants.

Reste que la valeur de la thèse de doctorat est mal reconnue sur le marché du travail, dans les conventions collectives et ne permet pas l'accès aux grands corps de l'État.

Dans le secteur privé, aucune convention collective n'a été actualisée au regard des droits des inventeurs. Dans la pratique les rémunérations pour invention sont discrétionnaires, souvent symboliques et source de conflits.

6. La mobilité géographique

Bien que la Commission européenne demande aux États membres d'assurer une véritable « circulation des cerveaux », la plupart des chercheurs en Europe continuent de voir leurs perspectives d'évolutions limitées par les frontières institutionnelles et nationales et sont confrontés à des problèmes de sécurité sociale, de retraite, de continuité entre différents contrats. La charte européenne du chercheur adoptée en 2005 qui leur accorde les mêmes droits et obligations n'est qu'incitative.

Pour garantir des parcours professionnels sécurisés aux chercheurs, EUROCADRES propose l'établissement d'un portefeuille de compétences et un dispositif permettant d'ajuster les échéances des contrats successifs pour garantir la continuité de la vie professionnelle du chercheur. Il en résulterait un triple avantage : pour le chercheur qui maintiendrait sa qualification et son activité, pour l'employeur qui contrôlerait la diffusion des savoir-faire acquis, et enfin, au niveau de l'EER, pour freiner l'exode des cerveaux.

Le Conseil économique, social et environnemental recommande de renforcer la formation à la biologie et de la rendre plus attractive dans l'enseignement secondaire afin d'inciter un plus grand nombre d'élèves à entreprendre des études supérieures dans ce domaine.

Pour améliorer l'attractivité de la recherche publique qui, entre autres, alimente l'innovation, le Conseil économique, social et environnemental engage à mettre rapidement en œuvre les mesures de revalorisation annoncées tant sur les carrières que les salaires.

Notre assemblée préconise de développer la transversalité des matières enseignées et de veiller à intégrer dans les programmes de formation en biotechnologies de la santé les connaissances relatives à la valorisation, aux dispositifs réglementaires et au management.

Elle encourage le développement des initiatives déjà prises pour valoriser l'emploi des doctorants dans l'industrie (contrats CIFRE, accompagnement des doctorants par l'Association Bernard Gregory, réforme des écoles doctorales) et appelle les partenaires sociaux à reconnaître ces formations dans les classifications.

Le Conseil économique, social et environnemental insiste sur l'adoption de mesures coordonnées pour organiser les formations nécessaires à la conduite des équipements de bioproduction et favoriser l'implantation de nouvelles unités. Il recommande de développer des formations en alternance à tous les niveaux, afin de confronter apprentis et étudiants aux réalités de l'entreprise.

Notre assemblée recommande d'agir pour que soient décidées rapidement au niveau communautaire les mesures propres à lever les freins à la mobilité des chercheurs dans le cadre de l'Espace européen de la recherche en insistant sur la sécurisation des parcours entre différents contrats.

Elle invite les partenaires sociaux des secteurs concernés à valider les cadres dans lesquels des contrats de travail pourraient être adaptés afin de satisfaire aux besoins spécifiques des start-up en matière de mutualisation des compétences tout en garantissant la sécurité des parcours professionnels et la valorisation des expériences.

CONCLUSION

Une part des propositions de cet avis relève de mesures générales pour favoriser la culture et les processus d'innovation dans les différents secteurs porteurs d'avenir. L'autre part concerne des dispositifs particuliers destinés à favoriser la découverte et la mise au point de biomédicaments, sur lesquels la France dispose d'atouts scientifiques et industriels, qui doivent être valorisés.

De cet ensemble, il ressort un fort besoin de mise en cohérence des interventions publiques diverses afin d'améliorer l'efficacité d'un dispositif spécifique de soutien au développement des biomédicaments.

Du côté des industriels apparaissent de nouveaux modes d'organisation de la recherche reposant sur la mise en commun de moyens et la multiplication de partenariats et, en réponse aux incertitudes croissantes face aux nouvelles voies de la découverte, une forme d'externalisation du risque reposant sur l'achat de sociétés ou de produits à des stades plus ou moins avancés dans les processus d'innovation.

Le cadre national est-il alors le plus adapté pour soutenir ces évolutions ? Un cadre européen permettrait d'envisager de reconquérir une position compétitive face à la puissance des moyens dégagés par les États-Unis sous deux conditions :

- mettre en commun une part des moyens, publics et privés, consacrés par chaque pays à la recherche sur les biomédicaments, pour atteindre le niveau de la dépense américaine ;
- affecter une part plus conséquente des recherches industrielles sur les biomédicaments.

Cette évolution, qui nécessite une véritable coordination des politiques européennes dans les domaines de la recherche, de la santé et du médicament, s'inscrit dans une politique industrielle.

Les prémices d'une politique européenne de santé et du médicament, peuvent être dégagés.

Dans le domaine de la santé, la politique européenne laisse une place importante aux États. Toutefois, une législation harmonisée a été mise en place concernant les organes et les substances d'origine humaine (le sang et ses dérivés) ou concernant les nouveaux risques communs qu'il faut affronter, (SIDA, l'ESB). Des initiatives communautaires sont également prises dans le domaine de la politique de recherche appliquée à la santé (risque génétique pour le cancer du sein, la mort subite du nouveau-né, diabète).

Dans le domaine du médicament, une politique européenne s'amorce à travers plusieurs directives. Cette approche fait l'objet de débats car la Commission vise la libre fixation des prix des médicaments sur le marché alors que nombre de pays présentent des dispositions spécifiques liées à leur système de protection sociale. Des réglementations importantes codifient le statut des biosimilaires, le dispositif d'autorisation de mise sur le marché, la coordination d'études cliniques (ECRIN) ou le dispositif de vigilance pour les médicaments commercialisés (EUDRAVIGILANCE). Ce niveau d'exigence en matière de qualité et de sécurité des produits doit être maintenu.

Dans le domaine de la recherche, des positions spécifiques sont prises au niveau européen qu'il s'agisse du brevet sur le vivant, des incitations à la coordination des travaux de recherche à travers la programmation conjointe, des mesures incitatives à travers le septième PCRD, ou de l'initiative technologique conjointe « *Innovative Medicines Initiative* » dont l'objet est de supprimer des goulots d'étranglement dans le processus de R&D des médicaments.

Une mise en cohérence globale de ces dispositions complétée par quelques mesures spécifiques, permettrait une approche européenne du biomédicament susceptible de réduire le retard pris sur les États-Unis.

C'est pourquoi en dernière mais principale recommandation, il est souhaitable qu'une approche coordonnée au niveau européen incite les États membres à mettre des moyens en commun pour rattraper le retard pris en matière de développement des biomédicaments et que l'opportunité du lancement d'un grand programme européen centré sur le développement des nouveaux médicaments soit étudiée.

Deuxième partie
Déclarations des groupes

Groupe de l'agriculture

Pour avoir su mettre à la portée du néophyte un sujet d'une très haute technicité, le groupe de l'agriculture a salué l'effort de pédagogie de cet avis sur les biomédicaments.

En tant que citoyens, les agriculteurs sont sensibles aux avancées que laissent entrevoir les biomédicaments dans le domaine de la santé humaine. Elles portent, en effet, un formidable espoir pour les malades d'aujourd'hui et de demain, dans la mesure où les biomédicaments ont bouleversé l'offre de soin et ouvrent la voie à la possibilité d'une médecine personnalisée, « sur mesure ».

Concernant la délicate question des brevets, l'équilibre est difficile à trouver entre un dispositif qui stimule l'innovation et donc la croissance, et la nécessité de diffuser des inventions profitables à tous, en particulier aux populations les plus défavorisées. Le groupe de l'agriculture approuve la proposition de l'avis de faire évoluer le droit du brevet sur le vivant en s'inspirant des dispositions européennes sur les inventions biotechnologiques afin de réduire l'écart avec les pratiques américaines. À cet égard, il regrette aussi que le principe de la licence obligatoire ne soit pas suffisamment respecté pour les pays en développement. Par ailleurs, le développement de ces nouveaux outils thérapeutiques coûteux - au moins dans les premiers temps - devra intégrer la soutenabilité de leur prise en charge par l'assurance maladie au regard de la situation financière déjà fortement dégradée.

En tant qu'agriculteur, il faut souligner que les problématiques de l'industrie pharmaceutique française sont comparables à celles du secteur de l'innovation agricole. En effet, le dynamisme de l'économie dépend de celui de la recherche. Si l'agriculture française a pu doubler sa productivité en trente ans et devenir l'une des plus puissantes au monde, elle le doit largement aux avancées de la génétique animale et végétale grâce à la technicité des agriculteurs. Pour garder le rang que l'agriculture occupe aujourd'hui, il faut continuer à mobiliser notre énergie sur la recherche en essayant de toujours améliorer son efficacité. Il faut donc encourager les PME innovantes, il faut coordonner les moyens affectés à la recherche, il faut également faciliter et sécuriser la mobilité des chercheurs.

Si les parallèles sont nombreux entre les deux domaines de recherche, il existe une différence majeure dans le domaine pharmaceutique, car la transgénèse ne semble pas émouvoir le grand public. En agriculture, en revanche, les passions sont vives dès qu'il s'agit de biotechnologies. Cette différence de traitement, attribuée au caractère vital des médicaments, ne semble pas justifiée car l'alimentation, elle aussi, est vitale. Il est donc essentiel de continuer à mener des débats citoyens sur ces sujets pour que la science puisse progresser au bénéfice de tous.

Le groupe de l'agriculture a voté l'avis.

Groupe de l'artisanat

Cette saisine sur les biomédicaments, bien que très technique, est digne d'intérêt de par l'immensité de son champ d'investigation scientifique à peine effleuré et surtout ses multiples implications économiques, sociales et sociétales.

Le fait de pouvoir disposer d'une analyse fine des composantes du patrimoine génétique individuel devrait demain permettre de trouver le médicament permettant de corriger la cellule malade. Pour la médecine occidentale, ce sera une véritable révolution culturelle dès lors qu'elle va devoir passer du traitement des conséquences des dysfonctionnements à celle de leurs causes.

Quant à la filière, c'est toute la chaîne de la valeur qui sera bouleversée.

En effet, cette nouvelle approche implique un renforcement des phases amont de la recherche académique pour approfondir le diagnostic au détriment de celles de l'aval, consacrées au développement et à la commercialisation du médicament. Face à l'émiettement des structures de recherche et l'importance de leurs besoins de financement, l'avis a raison d'inciter les acteurs privés et publics à collaborer pour améliorer l'efficacité de l'investissement public. La place accordée au pilotage des projets et aux actions de valorisation des organismes publics et des PME innovantes devrait contribuer au développement des échanges d'expériences et faciliter la mobilité des compétences. Sur ce point, la référence à l'alternance devrait y contribuer dans la mesure où elle permettra d'acquérir des certifications professionnelles complémentaires très attendues par ces PME.

Le rôle d'intermédiaire des PME innovantes entre la recherche et l'industrie du médicament étant clé, implique de renforcer les soutiens publics. Afin de les aider à concilier la protection de leurs inventions et leur diffusion, une réflexion approfondie doit être menée sur la propriété intellectuelle pour éviter que la France ne soit pénalisée par rapport aux États-Unis du fait de la divergence de fond sur la brevetabilité du vivant. Par ailleurs, sachant qu'un processus nécessite près de 10 ans de travaux pour une chance sur 1 000 d'aboutir, il paraît légitime d'appuyer la demande de ces entreprises d'adapter et d'abonder les dispositifs de financement existants à ces contraintes spécifiques particulièrement lourdes. L'enjeu scientifique dépassant le cadre national, il est également urgent de lancer au niveau européen un programme cadre de grande ampleur sur le développement de nouveaux médicaments pour rattraper le retard de l'Europe et ainsi contribuer à réduire notre dépendance en matière de santé vis-à-vis des États-Unis, dans la mesure où ils produisent 60 % de ce marché.

Même si les recherches sur les biomédicaments ne sont pas encore sujet à contestations, comparativement à d'autres domaines de la biotechnologie, il n'en demeure pas moins qu'elles doivent faire l'objet de la plus grande vigilance.

À ce titre, les efforts d'exigences en matière de qualité et de sécurité des produits doivent être poursuivis tout au long de la chaîne de production et de distribution, tant au niveau européen que national. Si pour l'heure les dispositifs paraissent suffisamment contraignants et bénéficient d'un bon encadrement des pratiques, les innovations thérapeutiques recourant de plus en plus à la génétique exigent de mettre en place une information du public, afin de prévenir les dérives d'une médiatisation peu ou mal éclairée. Sur ce point, les initiatives organisées au niveau du Génomus de l'Île-de-France devraient être encouragées en associant, par exemple, les spécialistes de ces questions aux débats citoyens que le Conseil économique, social et environnemental pourrait orchestrer.

Enfin, si seulement 4 à 6 % de la population est touchée par des maladies rares aujourd'hui, les dégradations croissantes de notre environnement laissent entrevoir un développement non négligeable de ce type de maladies. Compte tenu de cette menace et de la baisse du coût des analyses en matière génétique, un espoir semble naître pour 80 % d'entre eux au moment où des incitations à développer des « médicaments orphelins » sont encouragées par la création d'un « statut » et de nouvelles dispositions de simplifications des procédures d'autorisation.

Le groupe de l'artisanat a voté l'avis pour la qualité technique et pédagogique de ce travail.

Groupe de la CFDT

Véritable révolution thérapeutique, les biomédicaments inaugurent le passage du médicament « taille unique » un seul produit pour traiter tous les malades présentant les symptômes semblables, au médicament « sur mesure » permettant de corriger le mécanisme déficient en fonction des caractéristiques uniques du malade.

L'avis, très explicite scientifiquement, concentre son champ d'investigations aux médicaments issus de procédés biotechnologiques pour leur recherche et/ou leur production et qui traitent des pathologies à forts besoins médicaux non satisfaits en cancérologie ou dans les maladies dégénératives. Leur développement constitue donc un double enjeu, en matière de santé et de développement industriel.

Cependant, le retard pris par l'Europe et plus encore par la France dans leur mise au point et leur production, laisse le marché dominé par les firmes américaines qui détiennent 60 % des biomédicaments. Cette situation de dépendance qui a des conséquences financières évidentes pour l'économie française, peut aussi induire à terme la nécessité de choix difficiles pour le système de santé. Pour la CFDT, il ne serait pas acceptable que le coût d'achat de tels médicaments induise une sélection des patients qui rompe le principe de solidarité constitutif de notre système de soins.

L'avis enjoint donc, à juste titre, en premier ressort, la nécessité d'établir des synergies au niveau européen afin de reconquérir une position compétitive. Il formule ensuite de nombreuses propositions pour augmenter, valoriser et rationaliser les efforts de R&D en France afin de renforcer l'efficacité de ce nouvel écosystème du savoir reposant sur le foisonnement de la recherche académique qui découvre 80 % des nouvelles molécules, sur la valorisation des sociétés de biotechnologies à l'origine des deux tiers des molécules. Corollairement, il interroge la place des groupes pharmaceutiques qui investissent dans des étapes plus ou moins avancées de la recherche.

L'avis préconise d'investir massivement dans la R&D aux niveaux européen et national avec un objectif minimal d'accroissement de 10 % par an dans les cinq prochaines années. En particulier, il recommande de renforcer et stabiliser les moyens de la recherche en sciences de la vie conformément aux priorités nationales annoncées et de mieux coordonner les moyens affectés à la recherche dans le domaine de la santé.

À travers cet avis, on peut mesurer les progrès considérables qui ont été accomplis en matière de valorisation des recherches par les organismes publics. Il faut exploiter au mieux les savoir faire des différents organismes de recherche. Sans renier ses missions, l'INSERM pourrait s'inspirer de la culture industrielle du CEA à condition de bénéficier de moyens semblables, ce qui est loin d'être le cas.

La CFDT est particulièrement attachée à ce que les critères d'évaluation des chercheurs prennent mieux en compte les activités de valorisation dans leur carrière. De même, la synergie souhaitable entre l'université et l'industrie suppose la reconnaissance des formations doctorales et pour les doctorants un accompagnement et/ou l'attribution de bourses de recherches en entreprise (CIFRE). Il convient parallèlement de mener des politiques d'emploi et de formation adaptées aux enjeux. De plus, il faut pallier l'insuffisance de financements des PME innovantes et évaluer les effets du dispositif de crédit impôt recherche.

L'avis aborde la question des brevets et relève la nécessité, au-delà d'un brevet communautaire, d'harmoniser à l'échelle internationale le droit du brevet sur le vivant pour éviter les dérives concurrentielles, afin de concilier la protection des inventions et leur diffusion au bénéfice du plus grand nombre.

Par ailleurs, l'avis ouvre une piste pour reprendre, dans un débat citoyen, la discussion sur les OGM dans la mesure où les techniques de transgénèse sont relativement bien acceptées pour les biomédicaments en raison de leur utilité et du respect des dispositifs de sécurité.

Cet avis pose, à juste titre, la question d'une vision économique globale du secteur de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci doit en effet justifier du prix élevé des nouveaux médicaments dans la mesure où, selon la nouvelle organisation des recherches, une partie des risques est reportée sur la recherche universitaire et les start-up qui bénéficient de financements publics. *In fine*, c'est encore la protection sociale, l'argent public qui est appelé pour rembourser des médicaments de prix toujours plus élevés. Il devient donc urgent de le justifier économiquement et au regard de leur efficacité, c'est pourquoi la CFDT soutient tout particulièrement l'idée d'un rapport sur l'économie globale du secteur.

Si la France a manqué la première phase de la révolution des biotechnologies, il faut se positionner pour les développements futurs qui sont évoqués dans l'avis à travers la thérapie génique et peut-être la biologie synthétique, autant de choix stratégiques qui devraient relever d'une nouvelle politique industrielle.

En conclusion, l'avis juge que face aux succès des recherches menées aux États-Unis, la France ne pourra trouver une place significative que dans un cadre européen fondé sur une mise en commun de moyens, privés et publics, consacrés par chaque pays en ce domaine. Cela induit une coordination des politiques européennes dans les domaines de la recherche, de la santé ainsi que du médicament et s'inscrit dans une approche de politique industrielle.

La CFDT a voté l'avis.

Groupe de la CFE-CGC

Les biomédicaments sont au cœur du développement de l'industrie pharmaceutique d'aujourd'hui et de demain. En effet, près du quart des « blockbusters » de l'industrie pharmaceutique mondiale, c'est-à-dire des médicaments générant annuellement plus de 1 milliard de dollars de chiffre d'affaires, sont désormais des biomédicaments.

Le rôle joué par cette nouvelle catégorie de médicaments en termes d'enjeux liés à la santé, de développement économique et de création d'emplois, est donc stratégique.

L'avis apporte un éclairage sur ce vaste et complexe sujet. Le groupe de la CFE-CGC se félicite pour la qualité du travail dont il partage globalement les analyses ainsi que les conclusions.

Premier producteur européen de médicament avec une croissance annuelle de l'ordre de 5 % du CA, la France risque aujourd'hui de reculer. Pendant longtemps créateur d'emplois, le secteur pharmaceutique connaît aujourd'hui des suppressions d'emplois importantes, principalement dans la visite médicale.

Les capacités de production enregistrent également un retard significatif. Même si on est passé de 90 biomédicaments commercialisés en France, en 2004, à 107 en 2007, la France ne compte que 6 sites de bioproduction sur les 60 européens.

Les biomédicaments font appel à des connaissances fondamentales issues de différents secteurs (sciences de la vie, nanotechnologies, informatique, mathématique, physique...). Il est donc indispensable de repenser la recherche avec une mutualisation des compétences et des équipements sous de nouvelles formes de partenariats. À ce propos, le groupe de la CFE-CGC partage les propositions pour renforcer et stabiliser les moyens affectés à la recherche en général et aux sciences de la vie en particulier, pour coordonner les moyens affectés à la recherche dans le domaine de la santé et pour renforcer la valorisation de la recherche dans les organismes publics.

Le fruit de l'activité de recherche doit être protégé par une meilleure brevetabilité. Les différences avec les États-Unis et la Chine en matière de brevetabilité du vivant et biosimilaires ne sont plus acceptables. Le brevet n'est plus seulement un outil de protection juridique, il est aussi une arme anti concurrentielle. Le groupe de la CFE-CGC soutient l'adoption d'un brevet communautaire.

Concernant le développement de PME innovantes et créatrices d'emplois très qualifiées, la CFE-CGC partage les recommandations pour poursuivre la simplification dans l'accès aux dispositifs de soutien pour ces PME et de réduire les délais d'octroi des aides ; elle partage également la demande quant à la nécessité d'une évaluation des mesures incitatives prises pour développer le capital-risque en faveur des PME innovantes.

À propos du Crédit impôt recherche (CIR), si la CFE-CGC trouve tout l'intérêt de ce dispositif, elle reste plus réservée quant aux modalités d'attribution pour les PME innovantes qui méritent d'être revues pour tenir compte de l'augmentation des dépenses, notamment dans les premières années d'activité.

Les biomédicaments participent au débat sur le coût du système de protection sociale. Certaines dépenses de santé devraient être considérées en fait comme des investissements lorsqu'elles sont affectées au remboursement d'un médicament issu de la recherche nationale ou produit sur le territoire ; ceci revient à financer de l'emploi et de la croissance alors que l'importation d'un produit représente une charge nette.

Les recherches et la production de biomédicaments s'inscrivent dans les objectifs de la Stratégie de Lisbonne car elles nécessitent des qualifications élevées pour mettre au point des produits à forte valeur ajoutée.

Les efforts au niveau européen mais également français doivent être soutenus et l'avis va dans cette direction.

Le groupe de la CFE CGC a voté l'avis.

Groupe de la CFTC

L'avis présenté développe un panorama très complet sur les perspectives ouvertes par les biomédicaments. Il attire notre attention sur les enjeux économiques, sur ce qu'ils apportent au niveau de la connaissance, sur les enjeux en termes de protection sociale.

Les questions éthiques qui sont importantes, ne sont que mentionnées, mais ne font pas partie de l'avis.

Il est mis en relief le retard pris par notre pays dans l'innovation et le développement des biomédicaments et, en particulier, le fait inquiétant de voir la place de premier producteur pharmaceutique acquise par la France, remise en cause. Les propos du rapporteur sont illustrés en signalant que les augmentations de la part de financement public pour les sciences du vivant, sont en progression, tant au Royaume-Uni qu'aux États-Unis.

Le groupe de la CFTC pense, également, que le développement de partenariats de connaissance, noués entre l'organisme de recherche et un industriel, permet à l'exemple de l'Institut Pasteur, d'augmenter ses ressources tout en finançant des programmes de recherche définis en commun par les deux parties.

Il est montré comment l'approche de la maladie va être bouleversée par une médecine personnalisée. Notre groupe s'interroge à ce sujet sur les coûts, et c'est la raison pour laquelle il approuve la préconisation d'orienter des études visant à les réduire ; ceci à partir d'informations plus précises sur la chaîne du médicament, d'autant qu'en France, les ressources dégagées par une consommation importante de médicaments ne contribuent pas à un effort suffisant de recherche. Les prochaines conventions sur les prix du médicament devront, de toute évidence, intégrer des engagements relatifs à la recherche et au développement, tout en ayant le souci de tenir les prix.

Le groupe de la CFTC approuve tout à fait l'affirmation de la nécessité de disposer de professionnels expérimentés à double culture, scientifique et « business ». Les chercheurs en effet, n'ont pas toujours les composantes caractéristiques de l'industrie pharmaceutique. Il faut, comme il est dit, une reconnaissance mutuelle industrie et chercheur.

Notre attention est attirée sur les dispositions spécifiques, pour les pays en développement, permettant en cas d'urgence sanitaire de recourir à une licence obligatoire.

Nous partageons le souci de trouver des financements pour les PME innovantes, afin de les accompagner à tous les stades de leur développement. Il nous paraît néanmoins nécessaire de faire une évaluation des mesures prises pour développer le capital-risque en leur faveur. Nous estimons qu'il est indispensable d'informer le public des recherches, de manière à ce que les choix en matière de santé ne soit pas l'apanage d'un petit nombre de spécialistes.

La CFTC qui a élaboré un statut du travailleur est, bien entendu, favorable à la sécurisation des parcours des chercheurs, confrontés qu'ils sont aux différents systèmes existants dans l'Union européenne.

Le groupe de la CFTC a voté favorablement l'avis.

Groupe de la CGT

Cet avis se situe à la fois à la pointe de la recherche scientifique et des réflexions économiques et éthiques les plus urgentes. Il ouvre une perspective extraordinaire. Il relève, fort à propos, la situation défavorable de la filière en Europe et en France où les retards en recherche et en investissements sont lourds. De l'avis même des entreprises, l'attractivité de la France qui la place, « *en deuxième position en terme d'environnement fiscal et réglementaire favorable dans l'ensemble européen* » n'est pas en cause. Ce qui fait défaut, c'est le faible investissement dans l'innovation des groupes pharmaceutiques, cumulé à l'insuffisance des capacités des sites de production dédiés.

La mutualisation des investissements pour la recherche posent deux questions : celle de la coordination et celle du pilotage des travaux de recherche dans le champ des biomédicaments et plus largement dans celui des sciences de la vie et de la santé. Comme l'indique clairement l'avis : « *la recherche de nouveaux médicaments participe d'un nouvel écosystème du savoir dans lequel la recherche clinique exploratoire, essentiellement publique, interroge la recherche académique fondamentale. Les résultats de ces recherches, peuvent être valorisés par les organismes de recherches publics, puis développés par des PME et enfin en produits et services transformés, soit directement, soit par l'intermédiaire de grands groupes industriels* ».

Cette ambition novatrice dépasse la notion passe-partout de partenariat public/privé. Elle doit aussi conduire à conserver au brevet sa valeur de protection juridique et non pas de le promouvoir comme « *une arme anti concurrentielle* ». À juste titre, l'avis met en garde contre une telle dérive. Il nous paraîtrait inconcevable de laisser au marché le choix de fixer les axes de recherche en fonction de la seule question de la rentabilité financière. Par ailleurs, la CGT pense que les partenariats public/privé doivent se réaliser dans le respect mutuel, selon des modalités avantageuses pour toutes les parties concernées.

De même, il est urgent de sortir de la fragmentation de la recherche européenne et de remédier à l'insuffisance de la politique industrielle en général et dans cette filière en particulier. Ce n'est que sur cette base que nous pourrons promouvoir, de façon efficace, la conception européenne rigoureuse de la dimension éthique, notamment en condamnant le principe des brevets du vivant. En cette matière l'avis, tout en posant clairement le problème, débouche sur une recommandation de compromis trop mesurée.

Nous voulons aussi insister sur les moyens permanents à dédier aux laboratoires d'instituts de recherche publique afin de garantir leur capacité d'indépendance. De plus, comme l'indique l'avis, ces questions renvoient au manque d'attractivité des métiers de la recherche. Aussi, convient-il de préconiser de réels progrès quant à la reconnaissance et au paiement des qualifications, en particulier celles des doctorants dans l'ensemble des conventions collectives.

Notons que sous prétexte de coordonner les recherches effectuées en biologie et en santé par les différents opérateurs, il est envisagé la création d'une « Alliance pour les sciences de la vie et de la santé ». Cette alliance qui exclurait la participation de représentants élus de la communauté scientifique et des personnels et qui inscrit de façon étroite la conception d'agences de moyens, n'a pas l'agrément de la CGT. Nous regrettons que l'avis n'ait pas abordé ce point.

L'avis dessine un nouveau paysage industriel et de services autour des biomédicaments à travers la création de start-up. Si les start-up, déployant recherche et innovation, peuvent être à l'origine d'une dynamique économique, cela ne saurait masquer leur grande fragilité et la nécessité de consolider leur devenir notamment par des mutualisations et des accès plus ouverts aux financements. De la même manière, toute mobilité de leurs salariés ne saurait être imaginée sans une sécurité sociale professionnelle.

Enfin, il ne peut être question de labéliser un pseudo nouveau modèle économique entérinant précarité des start-up et externalisation des risques de la part des grands groupes. Au contraire, nous plaignons pour une responsabilité partagée afin d'investir dans la recherche et assurer un développement durable des petites entreprises innovantes. Cela supposerait la création de réseaux favorisant les rencontres entre divers procédés et différentes dimensions d'échelles, permettant des mutualisations respectueuses de l'indépendance de chaque partenaire.

La CGT a voté en faveur de l'avis.

Groupe de la CGT-FO

Avec cet avis sur les biomédicaments, le rapporteur traite de l'une des préoccupations majeures et permanentes des êtres humains : le « *comment allez-vous ?* », qui se dit dans toutes les langues, traduit ce souci primordial de la santé.

Rapport et avis dévoilent un univers emblématique de la société de la connaissance. L'essentiel y est en orbite de l'activité de la pensée assistée de toutes les techniques qui, portées à l'excellence, permettent les avancées de la science, traduites en biens et en services dont il importe que nul ne soit privé.

C'est sur l'activité productive des biomédicaments, ses conditions et ses enjeux, que va porter l'appréciation de Force ouvrière, qui tient d'abord à saluer les qualités scientifiques et pédagogiques du texte présenté.

Dans l'activité productive, s'agissant du processus de production lui-même, le rapporteur a mis en évidence le caractère moteur de la recherche et en exergue l'inégalité des efforts consentis entre les États-Unis d'Amérique et l'Union européenne. En 2006, les premiers ont dépensé 18,2 milliards d'euros et la seconde 2,9 milliards. De cet écart résulte mécaniquement la supériorité américaine, qui est à l'origine de 60 % des biomédicaments. Ceux-ci supplantent progressivement les médicaments d'origine chimique lesquels, comme le rapporteur le rappelle judicieusement, étaient à 65 % d'origine européenne en 1965. Deux chiffres encore : le marché des biomédicaments croît de 17 % par an, alors que celui des médicaments classiques ne progresse que de 6 %, et seulement 22 % des biomédicaments sont en développement en Europe.

Par ailleurs, dans l'activité productive des biomédicaments comme dans la plupart des activités à base de connaissances intensives, les différents maillons de la chaîne qui va de l'amont avec la recherche, à l'aval avec le produit fini sont dans des relations dialectiques d'extrême ténuité. On peut, ici, parler d'écosystème intégré, dont les caractéristiques intrinsèques font obstacle à la délocalisation dans les formes les plus répandues. Au résultat, les usines se localisent à proximité des centres de recherche.

À court terme, les conséquences sur l'emploi sont automatiques et à plus long terme se construisent des avantages compétitifs propres au secteur et susceptibles de diffuser très largement dans toutes les activités qui peuvent accueillir les savoirs et techniques éprouvées dans l'univers des biomédicaments. Cela explique que tout décrochage entraîne des effets préjudiciables au-delà du seul secteur et de son aire initiale de déploiement.

À ce propos, le rapporteur a raison d'attirer l'attention sur les risques de déséquilibre qui, dans un pays, résulteraient d'une divergence durable entre la courbe ascendante des dépenses de médicaments et la courbe descendante des capacités à les produire. Si la question financière est la plus directe et la plus visible, la carence conduit à se priver des effets d'entraînement directs ou collatéraux précédemment évoqués. Il ne s'agit pas, bien sûr, de céder aux sirènes du protectionnisme, mais de s'inscrire dans l'émulation mondiale dont procède notre intérêt bien compris.

Le diagnostic de l'avis alerte la France et l'Union européenne sur les capacités à reprendre pied, tant qu'il est encore temps. Les recommandations formulées sont de nature à répondre à cette alerte, pour le retour à un meilleur équilibre. Globalement, la Stratégie de Lisbonne pour la recherche fournit un cadre : reste à mettre les moyens pour son effectivité. Evidemment aussi, rien de significatif n'est envisageable sans un accroissement conséquent des moyens pour une politique scientifico-industrielle appropriée. Public et privé doivent concourir à cet accroissement, dans le plus strict respect des objectifs et vocations de chacun.

Force ouvrière félicite le rapporteur pour son travail sur un sujet qui concerne chacun. Sans promettre l'immortalité, il ouvre des perspectives sur une médecine de plus en plus personnalisée permettant à tous de garder la santé définie en 1936 par le docteur René Leriche, spécialiste de la douleur et membre des Académies des sciences et de médecine, comme « *la vie dans le silence des organes* ».

Le groupe Force ouvrière a voté l'avis.

Groupe de la coopération

L'avis met en lumière les potentialités du secteur des biomédicaments, en termes de santé, d'avancée de la connaissance et de développement économique. Si notre pays est actuellement le premier producteur européen de médicaments, il est urgent qu'il comble son retard dans ce domaine, alors qu'il n'a pas fait le choix d'investir réellement dans les sciences du vivant.

Les besoins en avancées technologiques sont très larges, afin de répondre à l'objectif de gagner en rapidité pour trouver de nouvelles thérapies aux pathologies les plus importantes et les plus lourdes. L'innovation dans le secteur des biotechnologies provient essentiellement de start-up ou de petites entreprises extrêmement dynamiques. Mais celles-ci ont aussi besoin de l'expertise apportée par les « big-pharma », d'autant plus que les coûts de développement et de fabrication des biomédicaments sont élevés. Ces dernières devront continuer à être très présentes dans la R&D car les besoins en nouvelles technologies (bio-marqueurs, vecteurs, formulation, cibles thérapeutiques...) sont susceptibles de « doper » le secteur des biotechnologies de façon sensible.

C'est pourquoi l'avis souligne bien la nécessité de développer le travail de recherche et de développement en réseau selon un mode multi partenarial et multidisciplinaire, notamment à travers les pôles de compétitivité. Les pouvoirs publics et les partenaires sociaux doivent se mobiliser pour réunir les conditions d'un environnement scientifique et technique attractif, pour attirer en France les prochains investissements. Une stratégie territoriale doit être définie.

Comme toutes les nouvelles technologies, les biotechnologies et plus particulièrement les risques de dérive propres à une mauvaise utilisation du génome humain ou au clonage, sont à réguler. Les biomédicaments relèvent en partie des OGM utilisés à des fins médicales, comme l'insuline. L'acceptation de ces biotechnologies auprès de l'opinion publique ne soulève pas d'opposition de fond contrairement aux OGM utilisés, par exemple, à des fins agroalimentaires, ce qui donne matière à réflexion.

La médecine personnalisée est amenée à se développer pour que le médicament prescrit soit bien adapté au patient en fonction de ses caractéristiques génétiques, de sa réactivité au principe actif... Ces nouvelles méthodes vont donc venir bouleverser notre politique et notre organisation de la santé et il convient de s'y préparer.

Enfin, l'avis insiste avec force et raison dans sa conclusion sur la dimension européenne : comment, en effet, atteindre la taille critique pour des projets de recherche ambitieux sans un effort concerté dans le nouveau programme cadre européen pour la recherche ? Comment peser au niveau international, notamment face à l'avance américaine dans le domaine des biotechnologies et des biomédicaments, si aucun progrès n'est accompli concernant la propriété intellectuelle et le brevet communautaire ?

Cet avis illustre ainsi le rôle d'alerte et d'anticipation que doit jouer le Conseil économique, social et environnemental. Le groupe de la coopération a apprécié la qualité du travail et a voté en faveur de l'avis.

Groupe des entreprises privées

Le sujet des biomédicaments est à l'articulation de deux thèmes majeurs de l'économie de l'après-crise qui sont l'économie de la santé, dont on connaît l'extraordinaire potentiel de croissance dans un contexte de vieillissement croissant dans les pays développés, et l'économie de l'innovation, dont on sait combien l'industrie du médicament en est un fleuron.

L'avis porte sur un sujet d'autant plus important que cette industrie, qui occupe une place non négligeable dans notre économie, se trouve à la recherche d'un nouveau modèle. À la grande entreprise intégrée tend aujourd'hui à se substituer un modèle plus décentralisé, justement parce que la grande entreprise a montré ses limites dans le processus d'innovation.

L'essentiel de l'avis étant centré sur ces problématiques de l'innovation, il n'est guère surprenant d'y retrouver des considérations communes à bien d'autres secteurs : problèmes du financement de l'innovation, du lien entre la recherche fondamentale et l'entreprise, de la protection de la propriété intellectuelle... De même, le constat d'une perte progressive de compétitivité de la France et de l'Europe dans ce secteur, en particulier face aux entreprises américaines, rejoint un diagnostic partagé pour l'ensemble de nos branches d'activité se trouvant à la « frontière technologique ».

Si la question de l'innovation est bien au cœur de cet avis, les problèmes spécifiques à l'économie de la santé ne sont pas oubliés. On sait que ce secteur souffre d'un paradoxe : d'un côté, des perspectives de croissance élevées, de l'autre, des freins mis à son développement au nom de la maîtrise des dépenses de santé. L'une des solutions envisagée et régulièrement évoquée par les avis du Conseil économique, social et environnemental, consisterait en une forme d'engagement des industriels du secteur - en contrepartie d'aides publiques directes ou indirectes, telles que des accords sur des hausses de prix - à maintenir des activités de production et de recherche sur le territoire national. S'il apparaît légitime que le soutien public s'accompagne de contreparties, on peut néanmoins s'interroger sur les possibilités d'aller à l'encontre des exigences de la compétition mondiale.

Au total, cet avis permet d'aborder des questions essentielles dans un domaine stratégique pour notre économie. Si des solutions spécifiques au secteur des biomédicaments sont à soutenir, il est aussi évident que bien des pistes évoquées dans cet avis rejoignent des solutions qu'il serait nécessaire de mettre en œuvre dans l'ensemble de notre système productif national.

En conclusion, le groupe des entreprises privées, félicitant le rapporteur dont il partage l'analyse et les préconisations, a voté l'avis.

Groupe des entreprises publiques

Le Conseil économique, social et environnemental a pris une heureuse initiative en décidant une autosaisine sur les biomédicaments alors que des mutations profondes animent le secteur pharmaceutique, depuis la recherche fondamentale jusqu'à la commercialisation en passant par le développement et la production.

L'évidence s'impose des impacts négatifs que l'apparition et le très probable développement rapide des biomédicaments vont avoir, d'abord - et c'est essentiel - sur la santé de nos concitoyens, mais aussi sur l'économie et l'organisation d'un vaste secteur d'activité.

C'est sans doute une véritable révolution qui s'ouvre dans le monde du médicament car, à la différence de l'approche classique par la chimie, les biomédicaments procèdent de l'étude du génome humain et de la connaissance intime des cellules et de leur comportement dans un environnement sur lequel les biotechnologies peuvent agir.

Le médicament classique est fortement normé et conçu pour traiter tous les patients présentant des symptômes similaires, alors que les biomédicaments ouvrent la voie à des traitements finement ciblés et beaucoup plus personnalisés grâce à la connaissance des caractéristiques génétiques de la personne traitée.

Pour avancer dans cette voie, un immense effort de recherche/développement s'impose dans ce nouveau volet de la recherche biologique et médicale et il est grand temps de réagir en Europe et en France. Pour les nouveaux médicaments, l'Europe longtemps leader est désormais dépassée par les États-Unis qui proposent 65 % des nouveaux biomédicaments, contre seulement 15 % pour l'Europe. La France, qui en 1995 était le premier producteur de médicaments en Europe, ne détient aujourd'hui que 10 % des sites européens de production des biomédicaments.

L'industrie pharmaceutique a connu depuis quelques années, notamment du fait des biomédicaments, des évolutions très importantes avec des fusions-acquisitions, des externalisations, des accords de licence, des spin-off... Les grands laboratoires pharmaceutiques ont été obligés de faire des choix et pour certaines phases des processus de développement, ce sont des start-up, de très petites entreprises innovantes, des PME qui sont apparues, constituant un maillon fort utile entre la recherche et les stades industriel et commercial.

En matière de recherche, des équipes pluridisciplinaires se sont constituées, associant biochimie, biologie, génétique, imagerie et d'autres disciplines encore.

La production est en train de s'adapter aux spécificités bien particulières de cette nouvelle bio-industrie, en croissance très rapide et qui exige des investissements très élevés. Les lieux de production seront sans doute fortement conditionnés par les lieux des découvertes, ce qui accentue encore l'importance d'une recherche musclée et performante en France et en Europe.

Cette évocation de la dynamique du système qui est fort bien rendue par le rapport et l'avis, a conduit à mettre en avant des préconisations avec comme objectif que la France puisse prendre une place significative dans cette nouvelle branche d'activité qui sera créatrice de valeur et d'emplois.

- Il faut une coordination plus étroite de la recherche publique en matière de santé, conduisant à des priorités mieux établies et à un meilleur usage des compétences et des moyens.
- Le financement de la recherche, dans ce domaine clé, doit être garanti avec une visibilité pluriannuelle pour éviter les à-coups.
- Il faut favoriser la mise en place de fonds d'investissement « patients » qui accompagnent le développement des start-up sur longue période.
- Le lien entre la recherche et l'industrie mérite d'être renforcé et par conséquent, une mobilité réciproque des talents entre ces deux domaines est absolument nécessaire.
- Les partenariats public/privé sont un atout à ne pas négliger, notamment pour avancer rapidement et permettre de créer des installations nouvelles de production des biomédicaments.
- Il y a un risque de goulot d'étranglement en matière de ressources humaines, qu'il faut écarter par une approche prévisionnelle des compétences nécessaires et d'éventuelles mesures incitatives adaptées si elles s'avéraient indispensables.
- La coordination européenne en la matière n'est pas aujourd'hui suffisante pour éviter la dispersion des moyens alors qu'il y a des masses critiques à atteindre. L'attention du gouvernement est attirée sur ce point.
- Enfin, les biotechnologies étant de nature à influencer les modes de vie - et peut-être aussi à générer des peurs injustifiées - il faut s'attacher à informer et écouter la société civile pour éviter des déboires très préjudiciables comme on en a connus dans d'autres domaines.

Ce sont là quelques points qui, pour notre groupe, ont une importance particulière. Le groupe des entreprises publiques a voté l'avis.

Groupe de la mutualité

Les médicaments issus des biotechnologies, qu'il s'agisse de produits recombinants ou d'anticorps monoclonaux, permettent incontestablement d'apporter des réponses innovantes pour des pathologies importantes, en termes de gravité ou de prévalence, mais ils sont aussi les révélateurs de difficultés ou de tensions tant sur le plan industriel que sur celui du financement de la protection sociale. Bien sûr, l'avis, son titre en témoigne, porte d'abord sur le premier point mais le rapporteur a tenu dans sa présentation à aborder aussi les questions de la société sans pour autant lier, comme cela est souvent fait dans l'industrie du médicament, développement industriel, politique des prix et remboursement par la collectivité nationale. La France est d'ailleurs un des pays, peut-être le pays, qui prend le mieux en charge ces médicaments innovants, souvent d'un prix élevé et celui qui connaît un retard important dans la mise au point et la production de biomédicaments. Ce sont donc d'autres explications qui peuvent éclairer la situation française.

- En premier lieu, l'organisation de la recherche reste peu efficiente. Si les industriels du médicament se tournent de plus en plus vers la recherche publique parce qu'ils ont besoin d'une large panoplie de technologies, d'un accès aux connaissances fondamentales et aux outils mobilisés par les chercheurs publics, l'articulation entre recherche académique et développement industriel demeure le maillon faible. Probablement cette situation est-elle une des causes du retard français dont rien n'indique, hélas, qu'il pourrait être réduit.
- Les spécificités des biomédicaments, dans la recherche, la logique de développement, le statut des biosimilaires à l'issue de la période de protection des brevets conduisent à deux interrogations :
 - l'une concerne les brevets. Sans aborder ici la question essentielle de la brevetabilité du vivant, le groupe de la mutualité veut simplement souligner les craintes de la Commission européenne devant des pratiques qui « pourraient servir non à protéger l'innovation mais à empêcher la concurrence ». L'évolution des technologies, l'utilisation des sources publiques, de plus en plus fréquente, le statut des médicaments biosimilaires - qui ne sont pas des génériques - la nécessité de mettre à disposition des pays en voie de développement des produits indispensables à la santé de leur population, rendent les dispositions actuelles sur les brevets en grande partie caduques. Leur révision est un préalable à toute réflexion sur la diffusion de l'innovation.

- l'autre concerne le prix de ces produits et donc de la soutenabilité de notre modèle de protection sociale. Le prix élevé des médicaments est généralement justifié par la dimension réduite des populations auxquelles ils s'adressent, mais c'est souvent la logique même qui sous-tend la recherche et le développement des biomédicaments qui l'explique. En effet, si les médicaments chimiques sont construits et sélectionnés pour traiter une maladie, les biomédicaments résultent d'une démarche différente. Un anticorps monoclonal est fabriqué sans en connaître avec précision l'effet thérapeutique. Ceci explique que souvent, les biomédicaments connaissent une extension de leurs indications sans que l'on en tire pour autant les conséquences en termes de prix, ce qui risque de rendre leur accès problématique.

Ces remarques ne doivent pas être perçues comme sous-estimant l'apport des biomédicaments. Cependant, il est essentiel de veiller à ce que les espoirs thérapeutiques n'éclipsent pas la question de la diffusion de l'innovation. Celle-ci n'a de sens que si elle est accessible à tous. La qualité d'un système de santé se juge aussi à ses conditions d'accès.

Le groupe de la mutualité partage l'essentiel de l'avis et donc l'a voté, mais le groupe de la mutualité tenait à replacer la question des biomédicaments dans un cadre plus large que celui d'une simple opportunité industrielle qui relèguerait au second plan la finalité du progrès médical.

Groupe de l'Outre-mer

Le groupe souhaite rappeler à l'occasion du vote de l'avis *Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique*, l'excellent document présenté par Mme Michèle Viguière sur *Les perspectives économiques du secteur de l'horticulture* au nom de la section de l'agriculture et de l'alimentation, adopté le 31 mai 2006.

Ce rapprochement s'impose car une partie des matières premières des biomédicaments est constituée par des molécules d'origines végétales. Le potentiel de la France dans ce domaine est d'autant plus important que notre pays, comme cela est régulièrement souligné et en particulier dans l'avis précité, dispose d'une réserve de biodiversité considérable grâce aux collectivités d'Outre-mer. Cette biodiversité est également manifeste pour les molécules d'origine marine, qu'elles soient végétales ou animales. C'est ce que rappelait le professeur Jacques Gros dans la réunion « Mer et Outre-mer » organisée à l'Institut océanographique, fondation Albert 1^{er}, ce mardi 9 juin 2009.

La modification des structures de production induites par la recherche en matière de biomédicaments, la proximité de champs d'exploration, en particulier maritime, fournissent une combinaison susceptible de créer de nouvelles activités à haute valeur ajoutée pour l'Outre-mer.

Indépendamment de ces considérations, le groupe estime l'avis susceptible, par sa richesse informative et sa pertinence, de stimuler l'indispensable prise en compte des perspectives de développement économique que recèle la filière des biomédicaments, trop négligée par notre pays.

Le groupe a voté l'avis.

Groupe des personnalités qualifiées

M. Obadia : « Je tiens à féliciter Yves Legrain pour sa compétence, pour l'intérêt du parcours qu'il nous a fait effectuer dans l'élaboration du rapport et du projet d'avis mais également pour sa volonté et sa capacité de prendre en compte les réflexions des membres de la section. Tout cela conduit à un document qui apprendra beaucoup au lecteur non spécialiste tout en étant représentatif des préoccupations d'un éventail très large de secteurs socio-professionnels et de sensibilités présentes dans la société civile.

Je veux également insister sur trois points traités d'une manière qui me satisfait mais qui me semblent particulièrement importants ou sensibles.

Le premier porte sur le nouveau modèle productif et économique porté par l'essor indispensable du biomédicament.

Sa caractéristique principale est que les relations entre recherche académique et recherche industrielle sont profondément modifiées ; la première acquérant une importance déterminante qu'elle n'a pas dans les mêmes proportions dans le domaine des médicaments traditionnels ; la seconde priorisant alors la valorisation des découvertes de la recherche fondamentale.

Dans un tel processus, les « big pharma » se trouvent déstabilisées au regard de leur approche habituelle et de l'organisation insuffisamment adaptable que cette dernière a engendrée, d'où la prédominance de petites structures innovantes sur ce segment d'activité. Il est essentiel de les soutenir et de favoriser leur développement, et cela d'autant plus que nous avons - en France comme en Europe - pris d'ores et déjà du retard par rapport aux États-Unis notamment.

En même temps, nous ne devons pas sous-estimer - pour notre pays notamment, mais ce raisonnement peut être tenu par d'autres de nos partenaires européens - l'enjeu que représente le devenir de notre industrie pharmaceutique « installée », avec tout ce que cela recouvre en matière d'emploi, de qualification, de potentiel de recherche et d'innovation, d'impact sur les territoires et, également, d'indépendance sanitaire à une époque où des maladies nouvelles, voire des pandémies peuvent menacer la population.

C'est pourquoi, il est important de ne pas laisser s'installer l'idée que les groupes pharmaceutiques seraient condamnés à être écartés du secteur des biomédicaments. Ils doivent évidemment réfléchir aux conditions que suppose leur adaptation. Mais celle-ci confèrera, à n'en pas douter, plus de solidité économique et sociale à l'activité du biomédicament en France et en Europe.

Le projet d'avis évite d'opposer ces deux réalités et c'est bien ainsi.

Mais puisque je parle des grands groupes pharmaceutiques, je tiens à ajouter qu'il n'y a pas que sur cette question qu'ils doivent réfléchir à leur adaptation. Ils exercent de fait une immense responsabilité sociale, une responsabilité d'intérêt général. Par conséquent, ils ne peuvent raisonner en bornant leur horizon au taux de rentabilité qu'ils vont dégager pour leur actionnariat.

La deuxième question porte sur les partenariats publics/privés. Le projet d'avis souligne la nécessité de leur déploiement. J'y souscris bien volontiers d'autant plus qu'il s'agit dans de nombreux cas de favoriser le développement productif de recherches fondamentales effectuées dans un cadre académique. En même temps, je pense que les conditions de ces partenariats doivent être établies de telle manière que chacune des parties y trouve intérêt et que les fonds publics engagés directement ou indirectement soient employés au meilleur service de l'intérêt général. Là encore, la rédaction adoptée me convient.

Ma troisième et dernière remarque porte sur la nécessité impérieuse de pallier l'insuffisance de financements des PME innovantes.

J'approuve ce qui est dit à ce propos et si je soulève la question, c'est qu'elle a été pointée dans plusieurs de nos travaux pour les PME innovantes mais aussi pour les PME des secteurs productifs.

À l'évidence, notre pays a un problème sur une question déterminante pour son avenir et pour celui de ses emplois, ceux des jeunes notamment. Aller plus loin sur ce sujet devrait faire partie des réflexions que nous allons engager dans la période de prolongation de notre mandature ».

Groupe des professions libérales

Le vingt et unième siècle est celui d'une formidable accélération de notre compréhension du vivant. Les biomédicaments, qui ont été rendus possible grâce à notre capacité, désormais, à copier la nature en recréant des molécules humaines, ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles pour les maladies les plus lourdes. C'est déjà le cas pour le cancer et les maladies auto-immunes. Les efforts doivent être poursuivis pour lutter contre bien d'autres pathologies encore. L'enjeu est bien d'abord celui de la santé, même si l'avis aborde le sujet sous l'angle de l'industrie. Les deux aspects sont néanmoins liés : le niveau d'investissement dans la recherche qui conditionne la possibilité d'avancées thérapeutiques, est directement proportionnel aux gains effectués. Face à la baisse de rentabilité des budgets de recherche à laquelle est confrontée l'industrie pharmaceutique, les biomédicaments représentent une opportunité indéniable : comme le rappelle l'avis, le taux de succès des recherches est trois fois plus élevé que pour un médicament classique.

Nos commentaires, d'ordre général, découlent directement de ce nouvel « écosystème du savoir » que décrit parfaitement l'avis, reposant sur une alliance des industriels avec les laboratoires académiques et où les innovations naissent dans de petites entreprises « hyper- spécialisées ».

Le groupe des professions libérales se félicite d'abord du changement de culture en matière de recherche que révèle ce nouvel écosystème, en réconciliant culture académique et logique privée, trop souvent pensées comme antagonistes dans notre pays. Des partenariats public/privé mériteraient d'être développés dans d'autres domaines. Dans le secteur des biomédicaments, ils sont avantageux à double titre :

- ils sont d'abord une source de ressources financières supplémentaires pour le tissu hospitalo-universitaire ;
- ils permettent, en outre, l'accélération du passage de la théorie à la pratique, en « boostant » la recherche clinique sur les traitements expérimentaux.

Dans le même sens, le groupe des professions libérales a été très sensible aux recommandations visant à encourager une double culture chez les chercheurs : scientifique et « managériale ». C'est un aspect qui lui semble essentiel et dont l'UNAPL a, elle-même, à maintes occasions, souligné l'importance. Les professionnels libéraux, pour beaucoup de formation scientifique, se sont très vite aperçus de l'utilité de compétences en matière de gestion pour fonder leur société d'exercice libéral. De même, le groupe des professions libérales estime qu'il est capital d'encourager les chercheurs à valoriser concrètement leurs découvertes médicales en créant leur propre société de biotech. Pour cela, ils ont besoin de formations relatives aux activités de « valorisation », aux dispositifs réglementaires, et au management. L'avis insiste à juste titre sur la nécessité de mettre l'accent sur la gestion de la propriété intellectuelle.

Cela suppose avant tout de créer les conditions permettant de faire éclore davantage de vocations scientifiques dont notre pays a grand besoin. Cela passe par une plus grande attractivité des carrières scientifiques, par une valorisation des sciences de la vie le plus tôt possible dans le cursus scolaire, à part égale avec les sciences physiques et mathématiques dont elles sont complémentaires.

Ensuite, puisque l'innovation naît principalement de petites entreprises spécialisées, il est capital de leur assurer une chaîne continue de financement par la mise en place de capital-risque, mais aussi de capital-développement : ce dernier fait très souvent défaut lorsque les entreprises ont besoin de capitaux pour atteindre la taille critique qui leur permettra de valoriser de façon optimale leurs innovations.

Partageant enfin la conviction qu'en ce domaine tout particulièrement, l'Europe doit absolument coordonner ses efforts de recherche pour rattraper le retard pris par rapport aux États-Unis, le groupe des professions libérales a voté l'avis.

Groupe de l'UNAF

Le groupe de l'UNAF remercie le rapporteur pour le travail d'équipe réalisé. Cet avis devrait contribuer à alerter les pouvoirs publics car les retards français et européen sont réels et seront difficilement rattrapables si la volonté politique n'est pas renforcée.

La santé est un domaine prioritaire pour les familles et le groupe de l'UNAF partage les recommandations de l'avis sur l'importance d'une plus grande transparence des informations. Le grand public a une connaissance scientifique en constante augmentation qui le rend capable de comprendre l'intérêt des biomédicaments, médicaments sur mesure. Cependant, son orientation actuelle pour la prévention doit être d'avantage pris en compte.

L'avis reconnaît la qualité des infrastructures hospitalières françaises et regrette la faible productivité des études cliniques dans notre pays. Il existe, en effet, des réticences dans le corps médical français qui peut considérer, parfois à juste titre, la trop grande influence des laboratoires pour utiliser les patients à des fins expérimentales. Le groupe de l'UNAF pense que des balises restent nécessaires. Sur un plan éthique, il ne faut pas que le choix des études dépende trop des capacités financières du laboratoire « promoteur » qui alimentent « l'investigateur ».

Par ailleurs, les conséquences désastreuses de prescriptions médicamenteuses abusives et dangereuses sont bien montrées. Chacun sait de plus en plus comment se passer de certaines molécules à prescription très large, telles que les hypocholestérolémiants, en changeant tout simplement ses habitudes alimentaires.

Le groupe de l'UNAF sait combien les laboratoires sont d'excellents communicants, mais il faut rester vigilant et ils ne peuvent se croire autorisés à proposer des médicaments dits préventifs en affolant une large part de la population en bonne santé.

Le groupe de l'UNAF rejoint l'avis sur l'établissement d'un rapport d'évaluation économique global sur les différentes aides publiques mobilisées pour la mise au point des nouveaux médicaments. Notre groupe s'interroge sur l'équilibre à trouver au niveau de la prise en charge des dépenses de santé individuelle à visée préventive.

En conclusion, à l'aube de la mise en place du Parlement européen, le nécessaire rapprochement entre les États membres est essentiel pour rattraper le retard pris en matière de développement des biomédicaments.

Le groupe de l'UNAF a voté l'avis.

Groupe de l'UNSA

L'avis, d'une grande qualité pédagogique, traite de questions scientifiques et techniques complexes, aux enjeux multiples tant économiques (problématique des systèmes d'innovation) que sociétaux : santé publique, accès à des médicaments porteurs de réels progrès thérapeutiques...

L'UNSA articule son analyse en deux volets : les enjeux technico-économiques du développement des biomédicaments et la problématique de l'accès aux soins dans le cadre de notre système d'assurance maladie.

L'avis s'appuie sur la perte d'efficacité de l'industrie pharmaceutique traditionnelle ; il souligne l'importance des potentialités et de la connaissance des mécanismes intimes des biomédicaments, conçus à partir du vivant. Dans cette perspective, ce sont à la fois le dynamisme de la recherche fondamentale et appliquée et l'efficacité de la diffusion de l'innovation dans le tissu industriel qui sont en cause. Le questionnement porte sur le complexe constitué par les acteurs publics et privés de la recherche et de sa valorisation et leur aptitude à développer les coopérations et complémentarités nécessaires en vue de transformer les acquis de la recherche fondamentale en principes actifs, accessibles au plus grand nombre.

Pour l'UNSA, l'industrie française du médicament, jusqu'ici économiquement performante, doit impérativement s'adapter si elle entend tenir son rang de leader européen et contribuer à la sécurisation de nos sources d'approvisionnement pour traiter prioritairement les maladies en forte croissance, telles que les cancers ou les pathologies neuro-dégénératives. En ce sens, elle approuve les préconisations de l'avis sur la nécessité d'investir massivement dans la recherche fondamentale et ses applications et de mobiliser les structures nationales en coordination avec le niveau européen.

L'UNSA se prononce pour une rationalisation de l'ensemble de l'appareil national de recherche fondamentale, qui crée les synergies pertinentes et donne réellement leurs chances aux équipes les plus créatives, en mettant en place des procédures d'évaluation appropriées.

De même, l'UNSA est favorable au développement de partenariats équilibrés avec le secteur privé pour, entre autres, faciliter la valorisation des découvertes. En ce sens, elle approuve les préconisations de l'avis pour que les changements nécessaires dans l'organisation de la recherche et de sa valorisation interviennent dans les meilleurs délais et suscitent la mobilisation de ses acteurs. En outre, cette perspective positive d'évolution de la gouvernance du système d'innovation serait aussi un moyen de stimuler l'intérêt des jeunes pour les carrières scientifiques.

Dans cet esprit, l'UNSA approuve le jugement de l'avis sur la réforme du crédit impôt recherche et demande qu'il soit davantage tenu compte de l'augmentation de l'effort consenti par les entreprises en ce domaine afin que cette aide fiscale joue réellement son rôle de levier.

Enfin, cet avis vaut également par les aspects transversaux des questions économiques et sociales qu'il aborde. En effet, une sortie par le haut de la présente crise économique sera conditionnée par la capacité des acteurs publics et privés à mobiliser le potentiel d'innovation de notre pays, au service du développement d'activités nouvelles, sources de créations de valeur ajoutée. C'est de ce point de vue que les aspects économiques du développement des biomédicaments rejoignent ses aspects sociétaux.

Dans une société développée comme la nôtre, où l'horizon de la vie ne cesse de s'allonger, les conflits de répartition des richesses ne peuvent que se renforcer, avec l'importance croissante des transferts sociaux, propres à notre système de sécurité sociale. Dès lors, toute amélioration de l'efficacité de la production de médicaments plus performants est un facteur d'enrichissement collectif - à l'instar des innovations dans d'autres activités économiques - et un moyen de réduire les difficultés d'arbitrage entre les besoins collectifs et/ou privés.

L'UNSA estime que la solidarité et l'équité sont des valeurs plus que jamais à promouvoir et, rejoignant l'avis, considère comme impérative la recherche de moyens permettant que les progrès de la science, notamment portés par les biomédicaments, bénéficient à tous sans discrimination.

L'UNSA a approuvé l'avis.

ANNEXE À L'AVIS

SCRUTIN

Scrutin sur l'ensemble du projet d'avis

Nombre de votants.....175

Ont voté pour.....175

Le Conseil économique, social et environnemental a adopté.

Ont voté pour : 175

Groupe de l'agriculture - MM. Bailhache, Barrau, Bastian, Baucherel, de Beaumesnil, de Benoist, Boisson, Cazaubon, Chifflet, Mme Cornier, MM. Ducroquet, Giroud, Gremillet, Guyau, Lemétayer, Lépine, Pelhate, Pinta, Rougier, Vasseur.

Groupe de l'artisanat - MM. Alméras, Dréano, Duplat, Lardin, Liébus, Martin, Paillason, Pérez, Perrin.

Groupe des associations - Mme Arnoult-Brill, MM. Da Costa, Leclercq, Pascal, Roirant.

Groupe de la CFDT - Mme Azéma, M. Bérail, Mmes Boutrand, Collinet, M. Heyman, Mme Lasnier, MM. Le Clézio, Legrain, Mme Pichenot, MM. Quintreau, Toulisse, Mme Tsao, MM. Vandeweege, Vérollet.

Groupe de la CFE-CGC - Mme Dumont, MM. Labrune, Saubert, Van Craeynest, Mme Viguier, M. Walter.

Groupe de la CFTC - MM. Coquillion, Fazilleau, Mme Simon, MM. Vivier, Voisin.

Groupe de la CGT - Mmes Bressol, Crosemarie, MM. Dellacherie, Delmas, Mmes Doneddu, Hacquemand, MM. Larose, Mansouri-Guilani, Muller, Prada, Rozet.

Groupe de la CGT-FO - M. Bouchet, Mme Boutaric, MM. Daudigny, Devy, Hotte, Lemerrier, Mazuir, Mmes Peikert, Perray, Pungier, MM. Rathonie, Reynaud, Mme Thomas.

Groupe de la coopération - MM. Budin, Dezellus, Grallet, Lenancker, Prugue, Thibous, Verdier, Zehr.

Groupe des entreprises privées - Mme Bel, M. Buisson, Mme Clément, MM. Creyssel, Daguin, Mme Felzines, MM. Gardin, Gautier-Sauvagnac, Ghigonis, Gorse, Jamet, Lebrun, Lemor, Marcon, Mariotti, Mongereau, Placet, Roubaud, Salto, Schilansky, Talmier, Tardy, Veysset, Mme Vilain.

Groupe des entreprises publiques - MM. Ailleret, Brunel, Chertier, Duport, Mme Duthilleul, MM. Gadonneix, Marembaud.

Groupe des Français établis hors de France, de l'épargne et du logement - Mme Bourven, M. Cariot.

Groupe de la mutualité - MM. Caniard, Ronat.

Groupe de l'Outre-mer - Mme André, MM. Omarjee, Osénat, Paoletti.

Groupe des personnalités qualifiées - MM. d'Aboville, Aillagon, Aurelli, Baggioni, Mme Benatsou, MM. Boisgontier, Cannac, Cartier, Mme Cuillé, MM. Decagny, Dechartre, Duharcourt, Ferry, Figeac, Gentilini, Geveaux, Mme Grard, MM. de La Loyère, Mandinaud, Masanet, Novvion, Obadia, Pasty, Mme Rolland du Roscoät, MM. Roulleau, Roussin, Slama, Sylla, Valletoux, Vigier.

Groupe des professions libérales - MM. Capdeville, Maffioli, Mme Socquet-Clerc Lafont, M. Vaconsin.

Groupe de l'UNAF - Mme Basset, MM. Brin, Damien, Fresse, Guimet, Mmes Lebatard, Therry, M. de Viguerie.

Groupe de l'UNSA - MM. Duron, Martin-Chauffier, Olive.

RAPPORT

**présenté au nom de la section des activités
productives, de la recherche et de la technologie
par M. Yves Legrain, rapporteur**

Le 15 mai 2007, le Bureau du Conseil économique et social a confié à la section des activités productives, de la recherche et de la technologie l'élaboration d'un rapport et projet d'avis sur *Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique*.

La section a désigné comme rapporteur M. Yves Legrain.

Pour son information, la section a entendu les personnalités suivantes :

- M. Pierre-Yves Arnoux, chargé de mission à la direction des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales du Leem ;
- M. Alain Clergeot, président de Chugai Pharma France ;
- M. Jean-Jacques Garaud, directeur du Développement Monde au laboratoire pharmaceutique Roche ;
- M. Alain Guedon, directeur des applications de la recherche et des relations industrielles à l'Institut Pasteur ;
- M. Jacques Haiech, professeur de biotechnologie à l'École supérieure de biotechnologie de Strasbourg (ESBS) et responsable du master Biotechnologie à la faculté de pharmacie ;
- Mme Catherine Lassale, directrice des Affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales au Leem ;
- M. Philippe Pouletty, fondateur et directeur général de Truffle Capital et président honoraire de France Biotech ;
- Mme Cécile Tharaud, présidente du directoire d'Inserm Transfert.

La section s'est rendue au Génopole d'Évry où elle a rencontré :

- Mme Nicole Chemalie, directrice de la communication ;
- M. Gregory Lemkine, président de l'entreprise Watchfrog ;
- M. Alain Metayer, chargé de mission Bioproduction ;
- M. Naceur Tounekti, directeur Genopole, grandes installations et plateformes ;

Le rapporteur a de plus rencontré dans le cadre d'entretiens privés :

- M. Denis Barritault, président de la société OTR3 ;
- Mme Isabelle Diaz, du département santé à la direction générale de la recherche et de l'innovation ;
- Mme Florence Ghrenassia, directrice de l'Office du transfert technologie, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, mission de valorisation de la recherche et des brevets ;
- Mme Carine Giovannangeli, directrice du département santé à la direction générale de la recherche et de l'innovation ;
- Mme Jeanne Grosclaude, directeur de recherche Honoraire de l'INRA, membre de l'Académie d'Agriculture de France, conseillère sur les OGM et les nanotechnologies pour la Confédération CFDT ;

- Mme Isabelle Martelly, professeur honoraire au Laboratoire CRRET Université Paris XII - Val de Marne ;
- Le professeur Alain Pompidou, président de l'Académie des technologies ;
- Mme Myriam Taverna, professeur à la faculté de pharmacie de Chatenay Malabry ;
- M. Daniel Vasmant, chef du bureau santé, biotechnologies et industries agroalimentaires à la direction générale des entreprises.

La section et son rapporteur tiennent à exprimer leurs plus vifs remerciements à l'ensemble de ces personnes et plus particulièrement à MM. Patrick Roturier et Bernard Bordes, consultants du cabinet Syndex pour la qualité de leur expertise.

INTRODUCTION

Portée par les avancées considérables de la recherche et de la technologie, la médecine est en train de vivre une nouvelle révolution. Plusieurs domaines technologiques en interaction ouvrent la voie à une prise en charge renouvelée des maladies : biotechnologies, génomique, imagerie, nanotechnologies, thérapies cellulaires, médecine régénératrice...

Le médicament qui reste l'un des éléments des dispositifs de soin n'échappe pas à ces bouleversements comme en témoigne la place importante prise par les biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique. **Ces médicaments issus de procédés biotechnologiques pour leur recherche et/ou leur production** répondent à des besoins importants qui, jusqu'ici, ne pouvaient être satisfaits par les médicaments classiques ; 70 % des biomédicaments traitent des pathologies à forts besoins médicaux, 63 % sont prescrits pour la première fois à l'hôpital (anti cancéreux et immuno modulateurs, hémostasie et endocrinologie), 30 % des nouvelles molécules sont issues de biomédicaments et 75 % ont moins de 10 ans. Ces quelques chiffres montrent l'importance de cette catégorie de produit et explique leur croissance de 17 % par an alors que celle des médicaments classiques n'est plus que de 6 %.

Or, l'industrie pharmaceutique française ne s'est pas investie suffisamment tôt dans cette voie et accuse un retard important par rapport aux États-Unis. Ce constat est partagé, avec quelques nuances, au niveau européen. En 1965, 65 % des nouveaux médicaments provenaient d'Europe (origine chimique à l'époque), aujourd'hui 60 % des biomédicaments sont d'origine américaine. Cet écart va continuer à se creuser puisque 65 % des candidats biomédicaments sont à l'étude aux États-Unis contre 15 % seulement en Europe.

Cette situation est d'autant plus préoccupante que l'industrie pharmaceutique française jusqu'à présent premier producteur européen de médicaments perd ses positions à l'export, perd des emplois et voit les centres de recherches rapatriés dans les pays où sont situés des maisons mères. La répartition des capacités de production est tout aussi inquiétante puisque la France ne compte que six sites de production, l'essentiel des capacités installées ou en développement restant localisé aux États-Unis.

Ce rapport a pour objet de rassembler les éléments nécessaires à la compréhension des mutations en cours afin de dégager des recommandations dans un avis plus condensé.

Il examine, entre autres, les conditions de production des connaissances par la recherche académique, les modalités de transfert à partir des organismes publics et le rôle des start-up, acteurs intermédiaires qui contribuent à la maturation de projets susceptibles d'être repris par les industriels.

Il explicite également le changement de paradigme auquel est confronté l'industrie pharmaceutique, et aborde quelques questions sociétales relatives à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou à la bioéthique.

La société civile organisée se doit de s'exprimer sur la situation de ce secteur qui conditionne à la fois la capacité à trouver les médicaments adaptés aux priorités fixées dans le cadre d'une politique de santé, le développement d'une société de la connaissance et la pérennité d'un système de protection sociale qui permette à tous de disposer des traitements les plus innovants.

Nombre de sujets abordés sont transverses aux problématiques de l'innovation (brevets, valorisation, financement du capital risque) mais leur développement apparaissait nécessaire à la compréhension du sujet.

*

* *

I - CADRAGE GÉNÉRAL : MÉDICAMENT ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A - LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉDICAMENTS ET LES ÉTAPES AMENANT À LEUR COMMERCIALISATION

1. L'importance de la réglementation dans la classification des médicaments¹

Le secteur pharmaceutique a comme caractéristique d'être très réglementé par les pouvoirs publics. Il existe des mesures de contrôle de la fabrication, la mise sur le marché des médicaments nécessite une autorisation, les médicaments sont protégés par des brevets, la publicité est très encadrée et les prix sont réglementés. De la réglementation découle la classification des produits en trois segments de marché :

- les produits « princeps » qui regroupent les médicaments de prescription, généralement remboursés ;
- les génériques qui sont les copies légales des médicaments princeps remboursés et dont le brevet est arrivé à échéance ;
- et les OTC (*over-the-counter*) qui sont les produits d'automédication en vente libre et non remboursables.

¹ Cf. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des formes pharmaceutiques, P. Abecassis et N. Coutinet, CAE, *Horizons stratégiques*, janvier-mars 2008.

Ces trois segments de marché répondent à des contraintes différentes (dépenses de R & D élevées pour les princeps, frais de publicité importants pour les OTC par exemple) et font l'objet de stratégies différentes de la part des firmes. Les « princeps » représentent la part de marché la plus élevée (près de 80 %) et la plus rentable, les génériques et les « OTC » 10 % chacun.

Cependant, les évolutions de l'offre et de la demande contribuent à renouveler le fonctionnement de ces marchés.

1.1. Le marché des princeps

Le marché des princeps présente une double originalité. D'une part, les trois aspects de cette demande (choix, paiement et consommation) sont distincts : le prescripteur est le médecin, le payeur est l'assurance-maladie et le consommateur le patient. D'autre part, l'offre est caractérisée par une forte concurrence pendant la longue phase de R&D puis par une situation de monopole une fois le princeps sur le marché.

Les évolutions de la demande ont particulièrement affecté les règles qui prévalent sur ce marché. L'augmentation du pouvoir de décision du patient a bousculé le rôle de chaque acteur (patient, médecin, et système de santé). Celui-ci dispose d'un droit à l'information et d'un pouvoir croissant susceptible d'influencer la prescription. Par ailleurs, le paiement n'est plus entièrement du ressort de l'assurance-maladie et des assurances complémentaires puisque les patients assument une part croissante de la dépense de médicaments. Enfin le pharmacien dispose maintenant d'un droit de substitution lui permettant de proposer des médicaments génériques en remplacement de certains médicaments de référence (princeps) prescrits. Le patient comme le médecin prescripteur peut refuser la substitution.

1.2. Le marché des génériques

Le marché des génériques est comparable sur bien des points au marché des princeps. Pourtant, deux caractéristiques les opposent. La première concerne l'organisation de l'offre qui, par structure, n'est plus monopolistique mais concurrentielle. Toutefois, puisque les molécules vendues en génériques sont « anciennes », la concurrence entre firmes ne porte pas sur le développement de nouveaux produits mais sur leur capacité à les produire à un coût faible. En second lieu, les médicaments génériques sont par nature peu innovants, ce qui se traduit, en France, par une ASMR² faible (de niveau IV ou V) et, en conséquence, un prix de vente inférieur d'environ 40 % à celui du princeps associé. C'est donc principalement sur les mécanismes de détermination des prix que le marché des génériques diffère de celui des princeps.

² ASMR : Amélioration du service médical rendu, voir annexe 5.

1.3. Le marché des OTC

Si les médicaments OTC peuvent être achetés librement, les patients délèguent souvent ce pouvoir aux pharmaciens, qui sont alors investis d'un rôle de conseiller-prescripteur, ou aux médecins qui peuvent toujours prescrire des OTC.

Le marché des médicaments OTC hérite partiellement de caractéristiques des marchés des princeps ou des génériques. Selon que le médicament est ou non protégé par des droits de propriété, l'offre y est alors monopolistique ou concurrentielle. De son côté, la demande, comme dans le cas des génériques, y est mal définie puisqu'elle émane soit directement des patients, soit des praticiens (pharmaciens comme médecins prescripteurs) en tant que conseillers des patients. Longtemps marginaux en termes de consommation, les médicaments OTC n'ont jamais été considérés comme une catégorie homogène.

2. La chaîne de valeur du médicament

2.1. La recherche : définition de cibles et de chefs de file « leads »³

a) La 1^{ère} étape : l'identification de la cible et sa validation

La cible choisie doit être pertinente dans le mécanisme de la maladie. Il s'agit d'une étape très importante, il ne faut pas se tromper dans son identification, sinon les étapes suivantes n'auraient aucun sens. À cette fin, les groupes utilisent des bibliothèques ou banques (« librairies » en anglais) dans lesquelles sont répertoriées notamment les protéines, les enzymes... Les groupes pharmaceutiques signent des accords avec des sociétés spécialisées dans ces banques de données.). La transcriptomique⁴ et la protéomique⁵ permettent d'identifier des cibles de gènes ou de protéines, le travail étant traité par la bioinformatique.

b) La 2^{ème} étape : la chimie combinatoire et le criblage à haut débit

La chimie combinatoire représente l'étape suivante et permet la création de centaines de milliers de molécules, qui, par criblage à haut débit, feront subir des tests automatiques sur la cible (la maladie à soigner), permettant une sélection de molécules offrant un effet thérapeutique. Le criblage à haut débit recherche des « touches » (« hit »), c'est-à-dire une molécule ayant un effet sur la cible. À partir de ce point, d'autres « librairies » dites artificielles peuvent être créées.

³ R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations ; Nelly Weinmann ; DGE ; *observatoire des stratégies industrielles* ; janvier 2008.

⁴ Transcriptomique : Le transcriptome est formé de fragments d'ARN de petites tailles, la transcriptomique traite de la transcription de ces ARN en ADN.

⁵ Protéomique : sciences des protéines.

- Plates-formes de criblage à haut débit

Le criblage à haut débit (HTS ou *High Throughput Screening*) désigne dans le domaine de la biologie moléculaire les techniques visant à étudier de nouvelles molécules susceptibles de devenir les outils de recherche ou les médicaments de demain. Cette technique consiste à reproduire et miniaturiser un test biologique ou biophysique pour tester un grand nombre de molécules présentes dans les chimiothèques.

Le criblage à haut débit est issu des progrès conjoints de la robotique, de l'informatique, des nanotechnologies et des biotechnologies et repose sur des systèmes capables de réaliser automatiquement des tâches séquentielles indépendantes (dilution, pipetage, agitation, incubation, lecture de résultats). Ils sont pilotés par des logiciels spécifiquement adaptés au type d'analyse à réaliser. **Jusqu'au début des années 1990, les essais traditionnels en éprouvette permettaient à une personne de tester 2 000 composés par an. L'emploi de ces nouvelles techniques permet de réaliser 6 000 essais par jour et par robot.**

La multiplicité des plate formes de criblage et des offres de service s'explique par les spécificités et la variété des modèles utilisés : sélection de molécules actives dans le contexte cellulaire, évaluation d'une efficacité thérapeutique, recherche de toxicité et d'effets non spécifiques, reproduction des phénomènes naturels de l'évolution, mutation, recombinaisons aléatoires...

Les molécules testées proviennent de chimiothèques, banques de données de molécules de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés. De telles collections existent dans l'industrie, mais elles sont difficilement accessibles au secteur public. C'est pourquoi une chimiothèque nationale, coordonnée dans un groupement de service du CNRS, a été créée en 2003. Elle fédère les collections de produits de synthèse et d'extraits naturels existants dans les laboratoires publics français et en assure la valorisation scientifique et industrielle. Elle contient environ 35 000 molécules.

Le champ des découvertes à venir est immense. On estime ne connaître aujourd'hui que 0,001 % des petites molécules constituant l'espace chimique et on ne recense que 130 motifs protéiques sur plus de 10 000 estimés sur lesquels ces molécules interagissent (Overington JP et al Nat Rev Drug Discovery 2006 ; 5 - 993-6 cité par Jacques Haiech). Au vu de ces éléments on peut s'attendre à un renouvellement complet de la panoplie thérapeutique de petites molécules.

c) La 3^{ème} étape : le « lead », chef de file

Ce stade est le plus difficile. La réaction chimique de la molécule est étudiée (étude de toxicité, son aspect mutagène), puis cette dernière est testée « in vivo ». Plusieurs « leads » sont étudiés pour attaquer une cible.

d) La 4^{ème} étape : la phase préclinique

On accède alors à la phase préclinique au cours de laquelle la molécule est dorénavant préparée pour son administration chez l'homme, (étude de sa toxicologie, activité de la molécule sur des modèles « in vivo »).

Il aura fallu déjà six ans avant d'aborder le développement des études cliniques. Lors de ces étapes, la molécule a passé différents stades, dont l'ADME, où sont étudiés l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la toxicité et la pertinence thérapeutique de la cible visée afin que les propriétés de la molécule soient optimisées.

2.2. *Le développement : les phases d'études cliniques*

a) Phase I

La tolérance chez l'homme est étudiée, ainsi que la toxicité de la molécule et les posologies. La molécule est administrée à une dizaine ou une vingtaine de patients.

b) Phase II a

Elle représente la mise en évidence de l'activité de la molécule sur l'homme : la nouvelle molécule est administrée au moins à une vingtaine de patients, ce chiffre peut atteindre 40. L'objectif est de prendre des décisions - dès ce stade - pour permettre aux médicaments candidats ayant de fortes probabilités de succès, et à eux seuls, de passer aux phases II b et III, plus coûteuses, car elles impliquent plusieurs milliers de patients. Cette décision est prise à un haut niveau hiérarchique de l'entreprise, car les sommes en jeu sont importantes. En cas de décision négative, la molécule peut être réorientée sur une autre pathologie et elle recommence une phase II a bis.

c) Phase II b

Les résultats sont confirmés. La dose journalière (*dose ranging*) est déterminée. La qualité et la forme galénique⁶ de la molécule sont maintenant fixées. Une centaine de patients contribuent aux analyses. La molécule est programmée pour devenir un médicament.

⁶ Forme galénique : Aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé par le patient, comprimé, gélule, solutions buvable, injectable,...

d) Phase III

Il s'agit d'une étape de confirmation, qui étudie également les avantages par rapport aux molécules existantes sur la base d'essais comparatifs reposant sur des protocoles et méthodes statistiques qui garantissent une objectivité totale. Plusieurs milliers de personnes y contribuent. Si les essais sont positifs, le processus industriel aura lieu pour permettre la fabrication en grande quantité.

- Les études cliniques

Les études chez l'homme obéissent à une méthodologie et une éthique découlant de la loi « Huriet - Sérusclat » modifiée par la transposition de la directive européenne 2001/20/CE, l'ensemble étant rédigé sous forme de « Bonnes pratiques cliniques ». Entre autres, un Comité de protection des personnes s'assure que les volontaires ont été informés des effets indésirables déclarés, et qu'ils confirment leur consentement. Ce comité peut demander des informations complémentaires en cas d'accident sur une personne participant à la recherche.

Ces études sont réalisées à l'initiative d'un « Promoteur », entreprise du médicament, centre de recherche publique ou établissement de soins qui dépose un dossier d'autorisation d'étude clinique auprès de l'AFSSAPS. « *L'AFSSAPS est notamment responsable de l'autorisation et du suivi des essais cliniques de médicaments conduits en France et assure le secrétariat du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament (GEEC). Ce groupe donne notamment des avis sur la réalisation de certains essais cliniques et sur des dossiers d'effets indésirables graves survenant lors des essais cliniques ; il propose le cas échéant, toute mesure utile. Depuis le 27 août 2006, les recherches biomédicales sur le médicament sont soumises à un avis des comités de protection des personnes ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'AFSSAPS⁷* ». Le promoteur doit également prendre des mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes, enregistrer dans la base européenne Eudravigilance toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI).

Un investigateur, dans la majorité des cas un médecin dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique.

La qualité de la médecine et des infrastructures hospitalières françaises sont reconnues internationalement. Toutefois, la productivité des études cliniques françaises, délais d'établissement des dossiers et capacité à recruter un nombre suffisant de patients, est jugée trop faible ce qui expliquerait la perte de position leader de la France et la délocalisation des études vers d'autres pays⁸.

⁷ AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

⁸ Enquête études cliniques 2008, Place de la France dans la recherche clinique internationale ; <http://www.leem.org/dossier/102/enquete-etudes-cliniques-2008-1311.htm>.

Pour pallier ces limites, les pouvoirs publics et les industriels ont créé le Centre national de gestion des essais des produits de santé (GIP CeNGEPS), association de partenaires publics et privés (hôpitaux, INSERM, LEEM) qui a pour objet de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements publics de santé ou dans le cadre des réseaux de soins. Le financement est couvert par une taxe additionnelle payée sur le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique et répartie entre les Directions interrégionales de la recherche clinique (DIRC) après appel à projets, ou dans le cadre d'engagements pluriannuels.

D'autres initiatives complètent ce dispositif notamment celle de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, premier acteur de la recherche clinique en France rassemblant la plus grande population de malades qui, avec la DIRC Île-de-France, les entreprises du médicament et la fédération hospitalière de France, a mis en place un guichet unique et un pôle de gestion des essais multicentriques à promotion industrielle.

Au niveau européen, une coordination des essais cliniques est établie dans le cadre de l'*European clinical research infrastructures network* (ECRIN) animé par l'Inserm, dont l'objectif est de faciliter la recherche clinique par delà les frontières. Le réseau couvre actuellement six pays européens (Suède, Danemark, Allemagne, Italie, Espagne et France) ainsi que le Canada.

L'objectif d'ECRIN est d'interconnecter les réseaux nationaux de centres de recherche clinique en Europe, afin d'harmoniser ou de rendre compatibles leurs procédures, de développer la qualité de la recherche clinique, de servir de support aux promoteurs (académiques ou industriels) dans la réalisation d'études multinationales en Europe et enfin de stimuler l'interconnexion de réseaux pour établir des registres et des cohortes multinationales de patients afin de faciliter leur recrutement. ECRIN est à ce titre un acteur du projet de plate-forme technologique « Initiative médicaments innovants » pour l'Europe (IMI).

La phase de développement d'une molécule aura duré cinq ans pour un coût évalué entre 1 et 2 Md€ avec un succès sur 10 000 à 30 000 molécules testées. L'autorisation de mise sur le marché de la nouvelle molécule doit être maintenant demandée auprès des autorités compétentes (FDA aux États-Unis, EMEA en Europe). Il faut compter un an environ pour obtenir l'avis de la FDA et de l'EMA. Certaines molécules, à cause de leur importance dans le traitement de maladies actuellement incurables, peuvent obtenir une procédure accélérée d'enregistrement, bénéficiant de la bienveillance des agences réglementaires (ex : les molécules anti-VIH).

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) ou nationales, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

L'AMM repose sur une évaluation du rapport bénéfice/risque à partir des résultats d'essais cliniques, analyses comparatives des effets du médicament versus un placebo ou un autre produit existant sur le marché et reposant sur des critères de qualité, sécurité et d'efficacité ainsi que sur des normes fixées par la Directive européenne 65/65/CEE.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée puisqu'elle ne s'applique plus qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

La procédure communautaire est utilisée lorsque le médicament est destiné à plusieurs États membres de l'Union européenne. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union européenne. **Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies.**

Une autre procédure de reconnaissance mutuelle permet au laboratoire de déposer son dossier dans l'un des États membres et, si l'autorisation est accordée, de voir celle-ci étendue aux autres États membres par une procédure de reconnaissance mutuelle. Selon la revue « Prescrire » (Rev Prescrire 2006 ; 26 (268) : 63-64) cette procédure manquerait de transparence.

Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser leurs produits hors Union européenne doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, Kosheisho pour le Japon

Afin de faciliter l'enregistrement dans ces pays, un processus d'harmonisation mondiale de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments a été mis en œuvre par l'ICH (*International Conference on Harmonization*).

À titre exceptionnel, certains médicaments peuvent être autorisés avant commercialisation, pour une durée limitée de un an (renouvelable), à condition qu'ils soient destinés à traiter des maladies graves ou rares sans traitement reconnu et prescrits par des spécialistes en milieu hospitalier. Il s'agit de l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par l'AFSSAPS.

Des études post-AMM, menées après commercialisation, permettent de mesurer l'impact réel du médicament sur la santé publique à partir de recherches expérimentales menées sur des échantillons réduits de population. Le résultat de ces études peut se traduire par une modification des indications retenues pour le remboursement du produit ou par une modification du prix du médicament. Enfin, il peut y avoir une conséquence sur l'AMM si l'étude démontre un risque qui s'avère plus important que prévu.

Des dispositifs particuliers de pharmacovigilance permettent d'enregistrer au niveau national (centres régionaux de pharmacovigilance) et européen (EUDRAVIGILANCE) toute anomalie grave résultant de l'usage des médicaments.

C'est sur la base de ces études complémentaires et/ou des incidents signalés que le retrait d'un médicament déjà commercialisé peut être décidé par les autorités sanitaires compétentes (AFSSAPS).

e) Phase IV

Après l'autorisation de mise sur le marché, les expérimentations cliniques continuent (phase IV) pour améliorer les données de pharmacovigilance.

Cette étape assure que le risque d'un effet secondaire d'une molécule est géré pour le prévenir ou le minimiser au mieux. En effet, après la mise sur le marché du médicament, celui-ci est utilisé par une plus grande population que lors des essais cliniques. Il est possible alors de détecter des effets nocifs qui sont rares et peuvent se déclencher après une prise de médicament longue (maladie chronique). Il est donc possible, à ce stade, de mieux appréhender les risques/bénéfices de la molécule.

Pendant longtemps, les études réalisées en phase IV servaient d'instrument commercial. Les dernières « affaires » ont quelque peu changé la donne. En effet, on a assisté au retrait du marché de molécules par suite de leurs effets secondaires (exemple, le Vioxx de Merck), ou du manque d'informations délivrées par les compagnies pharmaceutiques, sans compter des problèmes graves lors d'essais cliniques. Devant ces difficultés rencontrées, la pharmacovigilance a été renforcée, aux États-Unis comme en Europe.

Il est dorénavant demandé aux laboratoires un plan de gestion du risque (PGR) dès le dépôt d'AMM. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) peut demander des études post-marketing sur une durée de 4 ans, des pénalités sont prévues en cas de non-conformité à ces nouvelles exigences.

Les études de phase IV peuvent également servir pour des extensions d'indications.

2.3. *Le marketing*

Cette phase correspond au choix des positionnements des molécules (pour la mise sur le marché et en termes de cycle de vie du produit). Elle se produit de plus en plus tôt et vient interférer avec la R&D de plus en plus en amont.

2.4. *Le commercial*

Cette fonction est assurée par des réseaux de visite médicale adaptés aux différents médicaments (classes thérapeutiques) et prescripteurs (médecins généralistes, spécialistes, hôpitaux, pharmaciens). Elle est aujourd'hui fortement impactée par la remise en cause du modèle commercial classique fondé sur des réseaux imposants de visite médicale centrés sur les soins courants « *primary care* » et les médecins généralistes (développement des spécialités) et les déboires de nombre de blockbusters dont les brevets arrivent à expiration. La plupart des groupes ont engagé des plans de suppressions d'effectifs. En 2007, on comptait, en France, 21 850 visiteurs médicaux. Fin 2008, ils étaient 20 000 et d'ici à 5 ans, ils pourraient être stabilisés autour de 15 à 16 000, soit 1 000 départs par an.

2.5. *La production pharmaceutique*

a) La production de principe actif

Elle implique des process et des dispositifs complexes (intensif en capital matériel et immatériel) et fortement contraints sur le plan normatif, sur ceux des contrôles et de la traçabilité. Par ailleurs, cette séquence concerne le cœur du produit pour lequel les enjeux de protection de la propriété intellectuelle sont essentiels. Pour ces deux raisons, la localisation reste le plus souvent dans les pays d'origine ou dans les pays d'implantation clés, fréquemment près des centres de R&D (il conviendrait néanmoins de distinguer entre les stades de synthèse, la production de certains intermédiaires banalisés, étant souvent externalisée). Il est à noter que peu de nouvelles usines sont construites. Les États-Unis et l'Europe occidentale représentent une grande partie des capacités mondiales. De nouvelles bases se constituent en Inde, Chine et Singapour sans mouvement significatif de délocalisation, sauf dans les principes actifs pour les génériques.

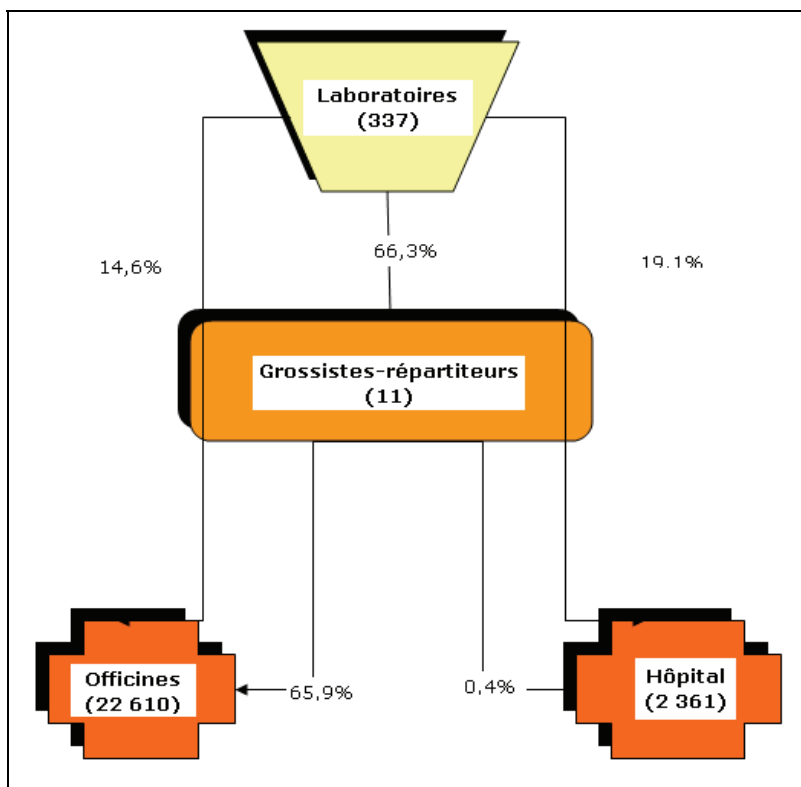
b) La formulation et le conditionnement des médicaments

Les configurations de production se situent entre deux situations extrêmes : d'un côté la formulation très technique réalisée en général dans un site mondial doté d'un capital et de compétences uniques et difficilement reproductibles et de l'autre la formulation relativement banalisée, souvent externalisée.

2.6. La distribution du médicament

La distribution en gros des médicaments est réalisée par les grossistes-répartiteurs pour les pharmacies d'officine et par les laboratoires pour les pharmacies à usage intérieur (hôpitaux, cliniques, maisons de santé). L'activité des acteurs de la répartition pharmaceutique est à l'aube de profondes transformations : réduction des marges, ouverture possible du capital des officines, développement des ventes directes (20 % du marché aujourd'hui contre 10 % il y a quelques années), arrivée de nouveaux acteurs (circuits courts « *short liners* », groupements).

Schéma 1 : Le circuit du médicament en France



B - LES GRANDES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE⁹**1. La dynamique du marché pharmaceutique mondial**

Le marché pharmaceutique est en forte croissance depuis de nombreuses années (+10 % en moyenne annuelle entre 1999 et 2007). Cependant une rupture s'est produite dans les rythmes de croissance au cours des dernières années, qui devrait être durable (cf. infra). Ainsi de 2007 à 2012, les prévisions tablent sur une croissance annuelle moyenne de 5,5 % qui serait tirée par les grands pays émergents (Chine, Inde, Brésil, Corée du sud, Mexique, Turquie et Russie). Ces pays afficheraient une croissance comprise entre 14 et 15 %. À l'inverse, les marchés européens les plus consommateurs de médicaments verraient leur croissance plafonner à 4 à 5 % par an. Quant aux États-Unis, la croissance moyenne pourrait être encore inférieure. Seul le Japon verrait sa croissance reprendre un rythme plus élevé. **Ce ralentissement durable s'explique par le durcissement des contraintes budgétaires pesant sur les dépenses pharmaceutiques, l'impact des génériques sur les prix, le renforcement des contrôles post-AMM et le développement des plans de gestion des risques (risque de limitation des indications prises en charge par la collectivité, risques de retrait accrus, durcissement d'octroi des AMM...).**

Les facteurs de croissance ont d'ailleurs tendance à évoluer sensiblement. Une étude¹⁰ indique qu'entre 2001 et 2006, la croissance du marché est de plus en plus tirée par les lancements de nouvelles molécules et les extensions de gamme, alors que la part des volumes dans la croissance a été divisée par deux sous l'impact des restrictions dans les budgets de santé, la part des prix restant stationnaire.

Le marché américain reste de loin le premier marché avec 46 % des ventes devant l'Europe qui représente 31 %. Les pays émergents devraient contribuer de plus en plus à la croissance globale dans les années à venir.

Le marché pharmaceutique devrait par ailleurs bénéficier de facteurs structurels favorables : les besoins de santé des pays développés progresseront plus vite que le PIB par suite du vieillissement de la population, de la « chronicisation » des traitements et du coût des nouveaux traitements ; la montée des pays émergents dans la demande de soins.

Les besoins médicaux non satisfaits recèlent aussi d'importants gisements de croissance. C'est le cas par exemple de l'oncologie, des maladies neurodégénératives, des maladies auto-immunes (Alzheimer, Parkinson, polyarthrite rhumatoïde...), de l'obésité, des risques épidémiques. On assiste à l'augmentation de maladies infectieuses (tuberculose, résistance aux antibiotiques) et, dans certains pays, la dégradation de l'environnement et des conditions de vie conduisent à une augmentation de l'asthme et des allergies.

⁹ Chiffres clés de l'industrie pharmaceutique en annexe.

¹⁰ IMS Health intelligence.

2. Un marché fragmenté

Les dix premières classes thérapeutiques représentent 36,4 % des ventes pharmaceutiques mondiales (la première classe, l'oncologie en représente 6 %).

Les dix premiers médicaments totalisent moins de 10 % des ventes. Le premier produit, le Lipitor (atorvastatine, hypocholestérolémiant) a un chiffre d'affaires annuel de 13,5 milliards de dollars, le dixième totalise plus de 4 milliards de dollars. Plus d'une centaine de médicaments réalisent des ventes supérieures au milliard de dollars (les blockbusters).

3. Les groupes pharmaceutiques

Les transformations des firmes pharmaceutiques résultent d'un triple processus : un mouvement de désintégration et de recentrage, une augmentation de la concentration du secteur et une externalisation croissante de certaines activités.

3.1. Un processus de dé-intégration et de recentrage

Au début des années 1970 les activités pharmaceutiques trouvaient place au sein des industries chimiques. Ces firmes intégrées prenaient la forme de groupes de taille importante qui réalisaient des activités de chimie, de pharmacie et d'agrochimie. Le groupe allemand BASF illustre ce type de firmes. Au début des années 1990, ces grands groupes intégrés verticalement ont commencé une phase de désintégration et donc de cession de certaines de leurs activités. En 1993, par exemple, le groupe britannique ICI a scindé ses activités entre la chimie (ICI) et la pharmacie (Zeneca). La firme a ensuite été imitée par la plupart de ses concurrents.

Au début des années 2000, ce processus de cession-fusion s'est poursuivi et a conduit à un recentrage des activités et à une forte spécialisation des firmes sur certaines classes thérapeutiques ou sur certaines étapes du processus de production, en particulier la recherche et développement.

3.2. Une concentration plus forte du secteur

L'industrie pharmaceutique connaissait au début des années 1990, un niveau de concentration moyen relativement faible. Par la suite, une vague de fusions acquisitions d'ampleur inégalée a fortement augmenté le degré de concentration dans le secteur. **Depuis 1994, les 15 premiers groupes pharmaceutiques ont été engagés dans au moins une opération de fusion-acquisition.**

Tableau 1 : Les principales F&A dans le secteur pharmaceutique entre 1996 et 2007

Dates	Firme acquéreuse	Firme cible	Transaction Md€
1996	Sandoz AG (Suisse)	Ciba-Geigy (Suisse)	30,1
1999	Sanofi (France)	Synthelabo (France)	11,1
1999	Zeneca group PLC (UK)	Astra AB (Suède)	34,6
2000	Pfizer inc (USA)	Warner-Lambert Co (USA)	89,2
2000	Glaxo Wellcome PLC (UK)	SmithKline Beecham PLC (UK)	76
2002	Amgen inc (USA)	Immunex Corp (USA)	16,9
2003	Pfizer inc (USA)	Pharmacia corp (USA)	59,5
2004	Sanofi-Synthelabo (France)	Aventis SA (France)	60,2
2006	Bayer AG (Allemagne)	Scheing AG (Allemagne)	20,6
2006	Johnson & Johnson (USA)	Pfizer consumer healthcare (USA)	16,6
2007	AstraZeneca PLC (UK)	Medimmune Inc (USA)	14,6

Source : Données Thomson Financial, 2007.

Ces opérations ont permis de créer de firmes de grande taille présentes sur les marchés mondiaux.

3.3. Une externalisation de certaines de leurs activités

L'externalisation d'activités a progressivement touché l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament : recherche, développement (à travers le recours à des CRO - *Contract Research Organizations*), production (CMO - *Contract Manufacturing Organization*), commercialisation (CSO - *Contract Sales Organization*). Ainsi apparaît un nouveau modèle de firme pharmaceutique, très différent du modèle intégré antérieur. Aujourd'hui, les grands groupes pharmaceutiques entretiennent de nombreuses relations avec d'autres firmes (et des institutions de recherche), plus petites et spécialisées dans une étape du processus.

3.4. Profitabilité et dépenses d'offensive des groupes pharmaceutiques

La rentabilité des groupes pharmaceutiques est importante. Le taux d'EBIT¹¹ (*Earning before income and tax*) des dix leaders mondiaux oscille entre 20 et 30 % du chiffre d'affaires au cours des dernières années (cf. annexe). Les taux de rentabilité nette sont en moyenne de 15 % (résultat net/CA consolidé)

Les dépenses de R&D sont importantes, leur part dans le chiffre d'affaires se situant, selon les groupes, entre 15 et 21 %. Néanmoins il convient de remarquer que les dépenses commerciales sont nettement supérieures avec des parts de CA qui leur sont consacrées allant de 25 à 35 % pour les dix premiers groupes mondiaux.

¹¹ EBIT : Chiffre d'affaires - achat de matières premières et salaires - frais commerciaux - frais R&D.

3.5. Une bonne santé financière

Les groupes pharmaceutiques sont faiblement endettés et génèrent un cash flow important, qualité fort prisée en ces temps de crise financière : le risque qu'ils ne remboursent pas leurs dettes est quasi inexistant. La pharmacie est donc bien protégée par rapport au marché, avec un *gearing* (dettes sur fonds propres) de 5,5 % en 2008, à comparer avec une médiane de marché d'environ 40 %.

C - LA PLACE DE LA FRANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. La France est, depuis 1995, le premier producteur européen du médicament, dont 43 % à l'exportation

En 2007, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique française s'est élevé à près de 45 Md€. Le CA de médicaments remboursables a représenté 42,5 % de ces ventes, de même que les exportations. Les autres destinations sont l'hôpital (11 %) et les médicaments non remboursables (3,6 %).

Les exportations de médicaments vers l'Union européenne ont représenté 54 % du total des exportations (44 % en 1990).

2. L'industrie pharmaceutique : un secteur d'emploi important et jusqu'ici en croissance

Les effectifs globaux de l'industrie pharmaceutique s'élevaient en 2006 à 103 530 personnes¹², dont 86 600 employées dans les spécialités pharmaceutiques pour la médecine humaine. Les effectifs ont augmenté de 23 % depuis 1995.

36 % des effectifs sont employés dans la production, 32 % dans la commercialisation, 19 % dans l'administration et 13 % dans la R&D.

Si l'on veut avoir une estimation du niveau d'emploi total en lien avec le médicament, il convient d'ajouter :

- 17 500 personnes en production (12 500 dans la chimie pharmaceutique ; 5 000 chez les façonniers) ;
- 9 000 personnes qui travaillent dans les jeunes pousses de biotechnologie santé ;
- 15 000 personnes pour tenir compte de centres de recherche distincts et de sociétés extérieures (visite médicale ; CRO) ;
- 18 000 personnes employées chez les grossistes répartiteurs ;
- 148 000 personnes employées dans les pharmacies d'officine.

C'est donc un total de plus de 310 000 personnes qui travaillent dans la chaîne du médicament.

¹² Source Leem.

D - LES MUTATIONS EN COURS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MÉDICAMENT

1. Les groupes pharmaceutiques en risque de rupture

Les groupes pharmaceutiques leaders sont confrontés aujourd'hui à la « collision » entre d'un côté une réduction de leur croissance et une banalisation de leur rentabilité et, de l'autre côté, des pertes de brevets massives à court terme.

Plusieurs facteurs contribuent à la réduction de la croissance et de la rentabilité des groupes pharmaceutiques, notamment :

- l'essoufflement des blockbusters actuellement sur le marché, malgré des stratégies commerciales agressives (mobilisation des réseaux de visiteurs médicaux) ;
- la saturation des marchés de soins primaires, ceux où l'impact commercial et marketing peut être maximisé ;
- le déplacement des « décideurs » des prescripteurs vers les payeurs ;
- la fidélité vis-à-vis de la « marque » cède la place à la demande de valeur thérapeutique et de meilleur rapport coût/efficacité.

Des pertes massives de protection brevetaire à court terme sont programmées pour tous les groupes (cf. tableaux), qui se traduiront par des chutes de CA très fortes après la mise sur le marché de génériques (de l'ordre de 90 % du CA du produit générique pendant les trois premiers mois aux USA - impact moins fort en Europe).

Tableau 2 : Exposition des « big Pharma » aux pertes de brevets par rapport aux revenus de base (hors impact des molécules en développement)

Rang	Groupe	2008 (Md\$)	2015 (Md\$)	Envol (%)
1	Novartis	40,5	45,7	12,8
2	Schering-Plough	20,6	20,2	- 1,9
3	Wyeth	22,4	20,5	- 8,5
4	GSK	22,9	20,3	- 11,4
5	Sanofi aventis	29,3	24,6	- 16,0
6	Merk & Co	29,7	24,4	- 17,8
7	BMS	21,6	16,4	- 24,1
8	Lilly	20,3	15,3	- 24,6
9	Pfizer	48,6	34	- 30,0
10	Astrazeneca	31,5	18,9	- 40,0

Tableau 3 : Exposition des « big Pharma » aux pertes de brevets par rapport aux revenus globaux (y compris impact des molécules en développement)

Rang	Groupe	2008 (Md\$)	2015 (Md\$)	Envol (%)
1	Novartis	40,5	50,9	25,7
2	Schering-Plough	20,6	25,7	24,8
3	Wyeth	22,4	26,8	19,6
4	GSK	22,9	23,7	3,5
5	Sanofi aventis	29,3	28	- 4,4
6	Merk & Co	29,7	26,8	- 9,8
7	BMS	21,6	17,6	- 18,5
8	Lilly	20,3	17,9	- 11,8
9	Pfizer	48,6	36,3	- 25,3
10	Astrazeneca	31,5	21,6	- 31,4

Source : Tableaux Syndex ; source Bernstein Research.

2. La recherche de compensations tous azimuts

2.1. Montée en puissance de la médecine de spécialité

Une stratégie de défense des laboratoires consiste à refocaliser leur portefeuille sur les produits de spécialité et les blockbusters de niche (ils ont contribué à 60 % de la croissance du marché en 2006) pour contrer les pressions externes et concurrentielles s'exerçant majoritairement sur les thérapies généralistes.

Il s'agit d'un mouvement de fond qui présente plusieurs avantages pour les groupes pharmaceutiques. Les thérapies de spécialité peuvent en effet prétendre en général à un niveau de remboursement, donc de prix, plus élevé. Elles sont promues vers les spécialistes et/ou les milieux hospitaliers, ce qui nécessite une force de vente plus réduite, tout en limitant l'influence des génériques, et se composent de molécules biologiques-complexes, plus récentes et plus difficiles à copier. Cependant les coûts liés à ces nouveaux traitements de spécialité ne sont pas soutenables sur le long terme pour les systèmes de santé. Comme pour les traitements généralistes, les autorités commencent à mettre en place des stratégies de maîtrise des prix ciblés.

2.2. Le retour des politiques de diversification

Les politiques de recentrage qui caractérisaient la stratégie de blockbusters fragilisent aujourd'hui les groupes pharmaceutiques, en raison du choc attendu des pertes massives de brevets. Les politiques de diversification retrouvent donc des vertus, et sont déployées sous des formes variées :

- recherche de la maximisation de la valeur des médicaments sur le marché : déclinaisons des médicaments en termes d'indications thérapeutiques et de couverture géographique ; stratégies de « *switch OTC* » comme moyen de prolonger la vie des médicaments après la perte des brevets ;

- des stratégies de génériques qui se généralisent ;
- des politiques de diversification dans les métiers de la santé (vaccins, diagnostic, ophtalmologie...), de façon à (re)constituer une palette plus large d'activité de santé, au delà des seuls médicaments de prescription ;
- des politiques de déploiement des activités vers les zones géographiques en croissance.

2.3. *Vers une nouvelle vague de fusions & acquisitions parmi les groupes pharmaceutiques ?*

En janvier 2009, Pfizer et Wyeth ont conclu un accord de fusion entre les deux groupes, au terme duquel Pfizer fait l'acquisition de Wyeth pour un montant de 68 milliards de dollars. Ce mouvement au sommet des groupes pharmaceutiques internationaux, motivé par l'incapacité de Pfizer à trouver en interne des relais de croissance, pourrait se traduire par d'autres rapprochements.

En mars a été annoncé le rachat de Schering-Plough par Merck pour plus de 40 milliards de dollars dans une logique défensive identique.

3. Vers de nouveaux « business models »

3.1. *Globalement*

a) Une mutation du modèle « blockbuster »

La mort annoncée du « blockbuster » doit être nuancée. En effet leur nombre n'a cessé de progresser, depuis 44 médicaments ayant ce statut en 2000 jusqu'à plus de 105 en 2006. Atteindre plus de 1 milliard de dollars de CA annuel par molécule restera très certainement un objectif fort dans l'industrie.

Mais l'origine des blockbusters et les moyens pour y parvenir vont fondamentalement changer, la moitié des blockbusters provenant des biotech et résultant d'un nouveau business model, centré sur les pathologies de spécialité (cf. supra). Le statut de blockbuster mettra plus de temps à se déployer après la première mise sur le marché et l'on verra se développer des « blockbusters de niche » à CA moins élevé. La part des traitements de spécialité parmi les blockbusters est passée de 25 % en 2000 à près de 50 % en 2006 en volume et 45 % en valeur.

b) Le développement de la notion de service

Le nouveau modèle commercial pharmaceutique met l'accent sur le partenariat, avec des « packages » intégrés des médicaments et de services, association de médicaments et de dispositifs de diagnostic ou de soins. L'impératif est désormais de savoir « qui ajoute le plus de valeur », et non plus « qui vend le plus de boîtes ». **Certains services, tels que « monitoring des patients », suivi de paramètres physiologiques y compris à distance auront plus de valeur que les médicaments eux-mêmes.**

3.2. *Tendances récentes en matière d'évolution de la R&D pharmaceutique*

a) Un contexte d'accès au marché beaucoup plus contraignant

La pression des payeurs et des autorités de santé sur les dépenses liées aux médicaments est certainement le facteur majeur qui a amené les big pharma à revoir fondamentalement leurs business model et leur approche de l'innovation.

Du point de vue de l'innovation, et plus précisément de son financement, ce basculement marque une évolution majeure. *In fine*, les payeurs publics ont tendance à refuser de supporter seuls les coûts élevés de développement de nouvelles molécules et cherchent à transférer une majeure partie des risques liés à la recherche sur les laboratoires pharmaceutiques. Cette nouvelle répartition des risques a poussé les laboratoires à développer de nouvelles stratégies pour répondre au défi de l'identification, du financement et du management de l'innovation pharmaceutique.

L'aversion croissante au risque des agences réglementaires (responsables de l'enregistrement des produits) et des patients est un autre élément qui a directement impacté les coûts de développement et les délais de mise sur le marché de nouvelles molécules. Les laboratoires doivent aujourd'hui s'adapter rapidement à ces nouvelles attentes en multipliant les essais cliniques pré et post-lancement pour garantir l'absence d'effets secondaires graves, ce qui accroît les coûts de développement ou conduit même à l'abandon de certaines innovations. Ainsi, en 2006, près de 50 % des nouvelles molécules approuvées par la FDA ont subi des retards à l'enregistrement, et donc au lancement. En 2007, plusieurs produits phares, considérés comme des relais de croissance majeurs par les groupes pharmaceutiques leaders, ont subi de graves revers réglementaires.

b) Les types de réponses apportées par les groupes dans leur R&D

Malgré des budgets imposants, les dispositifs internes de R&D des groupes pharmaceutiques montrent une inefficacité grandissante dans l'alimentation et le renouvellement des chiffres d'affaires, dans un contexte marqué par un accès au marché plus contraignant et par un encombrement croissant des projets de R&D dans quelques classes thérapeutiques (oncologie, souffrance, diabète, obésité, Alzheimer...). Parmi les tendances lourdes perceptibles, on notera :

- le développement de politiques de réduction des domaines de R&D travaillés par les groupes. Par exemple, Pfizer a récemment annoncé qu'il se retirait d'une dizaine de domaines thérapeutiques pour se concentrer sur six axes : oncologie, diabète, traitement de la douleur, Alzheimer, inflammation, schizophrénie. De nombreux groupes se sont séparés de domaines de R&D à travers des opérations de « spin off¹³ » ;
- l'achat d'innovation à travers des acquisitions de molécules et/ou de sociétés, notamment dans le domaine des biotechnologies (achat de medImmune par AstraZeneca notamment) ;
- les tentatives pour organiser différemment la R&D des grands groupes (GSK a engagé depuis plusieurs années une refonte radicale de son organisation R&D sur un mode « start-up » : équipes plus réduites et centrées sur les aires thérapeutiques) ; organisation autour des processus critiques ;
- le développement des passerelles entre la R&D et les autres fonctions groupe - marketing/unités opérationnelles (voire des logiques d'intégration).

II - LE BIOMÉDICAMENT : DE QUOI PARLE-T-ON ?

Les progrès des connaissances en biologie moléculaire et les avancées en biotechnologies conduisent aux évolutions d'un vaste ensemble comprenant de nouveaux outils d'aide à la recherche, des outils de diagnostic de nouveaux systèmes de délivrance de principes actifs et des médicaments biotechnologiques. Ces derniers, portés par une démarche plus rationnelle, occupent une part croissante dans l'arsenal thérapeutique.

¹³ Spin-off : société nouvelle née de la scission d'une société plus grande.

A - DÉFINITION(S)

1. Le périmètre pris en compte

Portée par les avancées considérables de la recherche et de la technologie, la médecine est en train de vivre une nouvelle révolution¹⁴. Plusieurs domaines technologiques, souvent en interaction, ouvrent la voie à une prise en charge renouvelée des pathologies : biotechnologies, génomique, imagerie, nanotechnologies, thérapies cellulaires, médecine régénératrice...

Les biotechnologies¹⁵ recouvrent des domaines et des technologies très divers. L'OCDE en propose une définition extrêmement large : « *l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments ou de produits pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services* ».

En matière de santé, les biotechnologies peuvent être définies comme l'ensemble des techniques et des méthodes qui utilisent les éléments du vivant (micro-organismes, cellules animales et végétales, éléments subcellulaires ou molécules du vivant) pour produire des biens ou des services. Elles reposent sur des avancées scientifiques en biochimie, biologie moléculaire, génétique moléculaire, génomique, microbiologie...

On peut distinguer plusieurs segments dans cet univers des biotechnologies appliquées au secteur de la santé.

- **Des outils d'aide à la recherche et au développement de nouveaux médicaments**, via la génomique (étude de l'organisation et du fonctionnement des gènes), la protéomique (étude des protéines), la chimie combinatoire et la pharmacogénomique (adaptation des traitements au profil génétique des individus). Ces outils permettent la mise en évidence de nouvelles cibles moléculaires pertinentes pour des pathologies complexes (cancers, maladies dégénératives du système nerveux central, épilepsie, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, maladies d'origine génétique...).

¹⁴ Innovation santé 2015, plaidoyer pour les sciences du vivant, LEEM recherche, novembre 2007.

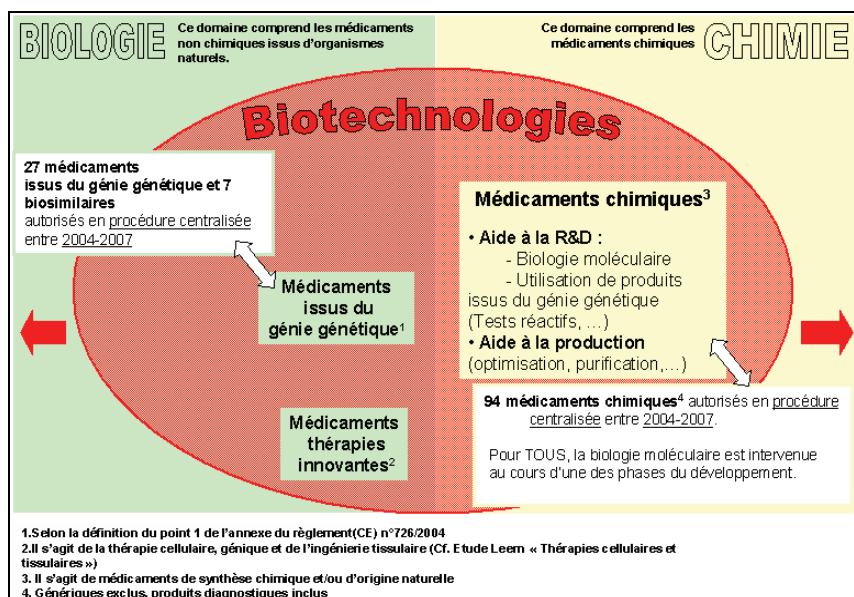
¹⁵ Quelques éléments généraux sont donnés en annexe sur les thérapies innovantes et les vaccins, qui ne sont pas dans le périmètre de ce rapport.

- **Des outils de diagnostic**, à travers :
 - le séquençage des gènes¹⁶. Le programme international « *Human Genome* » Project initié au début des années 1990 a permis le séquençage du génome humain. Il reste maintenant à comprendre les mécanismes de régulation de l'expression des gènes ainsi que les relations entre le génome (le génotype) et les caractères observés (le phénotype) ;
 - les biopuces pour les tests ADN, ARN et protéines. Ce sont des laboratoires miniatures permettant l'identification de mélanges complexes. Les applications sont multiples : détection de mutations génétiques, identification de gènes pathogènes, sélection de principes actifs pour la recherche de nouveaux médicaments (identification de nouvelles cibles, mesure du niveau d'expression d'un gène...) ;
 - **de nouveaux systèmes de délivrance de principes actifs** : vectorisation biologique notamment (opération consistant à contrôler la distribution du principe actif en l'associant à un vecteur : virus modifié, liposomes, nanoparticules) ;
 - **les médicaments biotechnologiques**, à savoir : (1) les produits naturels obtenus par fermentation microbienne (tels que les produits à bas poids moléculaires) ; (2) les protéines obtenues par fermentation microbiennes (insuline par exemple) ; (3) les protéines obtenues par culture cellulaire (anticorps monoclonaux par exemple) ; (4) les vaccins (antiviraux et microbiens) ; (5) les thérapies géniques et cellulaire utilisant le matériel génétique pour le traitement des cancers et des maladies génétiques. Le biomédicament est fréquemment associé à un test de diagnostic.

Les protéines recombinantes subdivisées en protéines thérapeutiques et anticorps monoclonaux (ACM) forment le périmètre des biomédicaments pris en compte ici¹⁷.

¹⁶ Le séquençage consiste à établir l'organisation des gènes d'un chromosome ou de l'ensemble du génome (ensembles des chromosomes). Ces opérations reposent sur l'établissement de l'ordre linéaire des composants d'un ADN.

¹⁷ Les médicaments dits de thérapie innovantes correspondent à d'autres approches issues de la biotechnologie : thérapie cellulaire, thérapie génique, ingénierie tissulaire. À titre d'information, les définitions et objets d'autres approches thérapeutiques issues des biotechnologies thérapies innovantes ou nouveaux types de vaccins, sont résumés en annexe.



Le schéma ci-dessus montre la place importante prise par les biotechnologies dans la mise au point et/ou la production de médicaments qu'ils soient de nature biologique ou chimique.

2. La famille des protéines recombinantes¹⁸

Les protéines recombinantes sont ainsi qualifiées dans la mesure où elles sont produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Après avoir identifié et isolé un gène codant pour une protéine particulière, la recombinaison génétique consiste à introduire ce gène dans un organisme hétérologue (bactérie, levure, cellule de mammifère...) afin que celui-ci synthétise la protéine recherchée : c'est-à-dire le médicament recombinant.

2.1. Les différentes protéines thérapeutiques

Certaines maladies peuvent être traitées par la sécrétion dans l'organisme d'une protéine « manquante », déficiente ou en quantité insuffisante. Cette catégorie comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes.

- Les facteurs de croissance : les érythropoïétines (EPO) et les facteurs de croissance (G-CSFs) sont indiqués dans le traitement de l'anémie, des troubles hématologiques et des effets secondaires de la chimiothérapie.

¹⁸ On trouvera en annexe quelques compléments statistiques sur les biomédicaments.

- Les hormones, longtemps produites par extraction de tissus humains ou animaux peuvent désormais être fabriquées par des procédés biotechnologies qui accroissent la sécurité (collecte de matériaux contaminés dans le cas de l'hormone de croissance) et le rendement, une cuve de 500 litres produit la même quantité d'hormones de croissance que 35 000 hypophyses prélevées sur des cadavres.
- Les cytokines sont des « messagers », hors médiateurs et hormones, ayant des fonctions de facteurs de croissance, d'involution et de défense de l'organisme. Au sein de cette classe sont regroupés les interférons et les interleukines. Les cytokines sont indiquées dans le traitement des maladies auto-immunes, de l'hépatite C et de certains cancers.
- Les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques (dont font partie les facteurs de coagulation pour le traitement de l'hémophilie) comprennent des produits dont les mécanismes d'action sont très spécifiques qui sont en phase émergente.
- Les enzymes recombinants, enzymes thérapeutiques ou de remplacement, sont utilisées dans le traitement des maladies génétiques, affectant une dizaine de milliers de personnes dans le monde. Ce marché de faible volume est en forte croissance (31 % en 2006) en partie grâce au statut de médicament orphelin (Cerezyme pour la maladie de Gaucher, Fabrazyme pour la maladie de Fabry et Myozyme pour la maladie de Pompe).

2.2. Les anticorps monoclonaux (ACM)

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps provenant d'une seule source, groupe de cellules clonées, reconnaissant uniquement un seul type d'antigène. Ils sont faits en laboratoire à partir de cellules hybridomes, des hybrides des cellules produisant des anticorps et les cellules cancéreuses immortelles. Après les anticorps monoclonaux d'origine animale, des anticorps monoclonaux humanisés puis humains ont vu le jour. Ces produits traitent des maladies à fort besoin médical non satisfait, principalement l'oncologie, les maladies auto-immunes et inflammatoires et la cardiologie.

2.3. Des poids et des dynamiques différents

En 2007, le marché mondial des protéines recombinantes s'est élevé à 71 Mds\$. Les protéines thérapeutiques constituent la famille la plus importante avec une part de marché de 67 % en 2007, celle des anticorps monoclonaux représentant près de 33 % du marché.

Cependant le taux de croissance des protéines recombinantes est en diminution, ce qui pourrait provoquer une diminution de leur part de marché à 58 % en 2010.

La croissance du marché des biomédicaments est supportée principalement par les anticorps monoclonaux qui sont encore à un stade croissant. Le lancement du marché des anticorps monoclonaux a commencé en 1997 avec la mise sur le marché d'anticorps chimériques tels que Remicade (Johnson&Johnson) et Rituxan (Roche/Genentech). Ces anticorps sont les premiers succès commerciaux ayant rapporté de haut revenus en se basant sur une classe thérapeutique à fort besoin : l'oncologie.

Depuis le début des années 2000, les anticorps humanisés, les anticorps monoclonaux humains ainsi que d'autres technologies comme les anticorps conjugués et les fragments d'anticorps jouent un rôle croissant dans le leadership des anticorps thérapeutiques sur le marché des biomédicaments.

Parmi les blockbusters de 2007, il est possible de citer plusieurs anticorps monoclonaux humanisés comme Avastin (Roche/Genentech), Herceptin (Roche/Genentech) et Erbitux (Bristol-Myers Squibb/Imclone System) ainsi que, pour la première fois, un anticorps monoclonal humain, Humira (Abbott).

L'industrie pharmaceutique va déplacer sa R&D des anticorps monoclonaux murins ou chimériques vers les anticorps monoclonaux humains. Sur les vingt lancements prévus entre 2007 et 2010, douze seront des anticorps monoclonaux humains.

Tableau 4 : Les protéines recombinantes

Types	% des biomédicaments	Taux de croissance annuel	Laboratoires leaders
Protéines thérapeutiques	67 %		
Facteurs de croissance	38 %	18 %	Amgen et J&J
Insulines	10,50 %	20 %	Novo Nordisk, sanofi aventis et Eli Lilly
Hormones de croissance	4,1	- 3 %	Sandoz
cytokines	9,30 %	10 %	Marché des interférons dominé par Biogen, Roche, Merck Serono et Bayer Schering
Facteurs plasmatiques	2,10 %		
Anticorps monoclonaux	33 %	14 %	Genentch/Roche, Abbott, Johnson&Johnson, Biogen Idec, Amgen, Novartis, Wyeth et UCB

B - L'ÉVOLUTION DU POIDS DES BIOMOLÉCULES DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

1. Un taux de pénétration de 10 %

Le marché pharmaceutique global mondial a atteint 712 Mds\$ en 2007. Au sein de ce marché, les ventes des biomédicaments ont atteint 71 Mds\$ soit un taux de pénétration égal à 10 %. Le secteur des biotechnologies approche de la rentabilité en 2006, au moins aux États-Unis.

La croissance s'installe dans le monde entier. Les entreprises européennes sont cependant encore trop jeunes et sous-capitalisées et peu d'entre elles sont à l'équilibre ou à la profitabilité.

2. Une forte croissance

La croissance des biomédicaments est de 17 % au cours des dernières années, alors que le marché pharmaceutique global a vu sa croissance divisée par deux en 5 ans (de 11 % à 6 %). La forte croissance du marché des biomédicaments est principalement alimentée par les États-Unis et par 5 marchés européens. Le marché américain est le plus grand marché et représente 56 % des ventes de biomédicaments en 2007 (contre 26 % pour l'Europe).

À l'horizon 2012, la part des biomédicaments devrait se situer autour de 15 %, compte tenu d'un taux de croissance particulièrement élevé (17 % en moyenne annuelle contre 6 % pour les médicaments classiques).

- **Complémentarité entre petites molécules et macromolécules biologiques**

La recherche et le développement sont un continuum qui utilise toutes les techniques disponibles et rares sont, aujourd'hui, les médicaments d'origine chimique classique dont le parcours n'a pas nécessité, à un stade ou à un autre, le recours aux biotechnologies.

Macromolécules biologiques et petites molécules offrent deux approches thérapeutiques complémentaires qui peuvent parfois s'enrichir mutuellement. L'efficacité d'un anticorps monoclonal est la meilleure validation de la cible visée, sur laquelle pourront ensuite être développées de plus petites molécules. Un anticorps monoclonal peut aussi être utilisé pour guider un médicament de chimiothérapie vers une cible spécifique ce qui, en général, améliore l'efficacité en réduisant les doses nécessaires et donc la toxicité.

3. Des chiffres d'affaires élevés

En 2007, 24 biomédicaments ont acquis le statut de « blockbusters », générant ainsi un chiffre d'affaires annuel supérieur à 1 Md\$ (7 anticorps monoclonaux et 17 protéines recombinantes - 6 facteurs de croissance, 4 hormones, 4 interférons, 1 enzyme, 1 facteur sanguin et 1 protéine de fusion). Ils représentent 24,4 % des blockbusters sur le marché pharmaceutique global. Ce chiffre devrait continuer de croître en raison des nombreux brevets de molécules pharmaceutiques tombant dans le domaine public entre 2007 et 2011 et de la plus grande dynamique d'innovation des biomédicaments.

4. Une part croissante dans l'innovation thérapeutique

Les biomédicaments représentent en effet une part croissante de l'innovation thérapeutique, (environ 30 % des nouvelles molécules sur les 4 dernières années). Près de 60 % de ces produits sont d'origine américaine. 75 % de ces médicaments ont été mis sur le marché dans les 10 dernières années, et depuis le lancement en 1984 du premier biomédicament en France (une insuline recombinante), l'arrivée des nouveaux produits se poursuit à un rythme soutenu.

5. Un positionnement sur des axes thérapeutiques à forts besoins médicaux non satisfaits

Les biomédicaments sont des traitements ciblés (70 % des biomédicaments traitent des pathologies à forts besoins médicaux non satisfaits) pour des pathologies souvent lourdes.

40 % des biomédicaments en développement concernent l'oncologie.

La nature de traitement de pointe d'une large majorité de ces médicaments est corroborée par l'analyse de leur mode de prescription et de leur évaluation. 63 % des biomédicaments sont prescrits pour la première fois à l'hôpital, et un tiers est réservé à un usage hospitalier strict. **Si l'on exclut insulines et vaccins, 84 % de ces traitements sont délivrés sur prescription hospitalière initiale ou systématique.**

III - L'ÉCONOMIE DU BIOMÉDICAMENT ET LES SPÉCIFICITÉS DE LA CHAÎNE DE VALEUR PAR RAPPORT AUX MÉDICAMENTS CLASSIQUES

A - LA RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

1. De la recherche à l'innovation : l'approche du médicament bouleversée par le progrès des connaissances dans les sciences de la vie

Le développement important de l'industrie pharmaceutique s'est opéré au long du XX^e siècle sur la base de démarches de plus en plus rationnelles utilisant les outils de la pharmacologie, de la chimie fine, de la biochimie et de la médecine clinique.

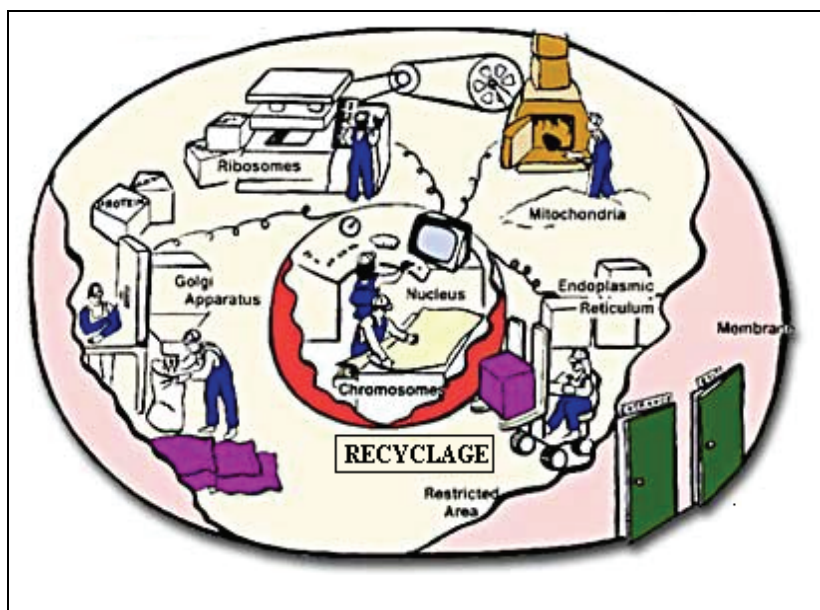
Longtemps le principe « essai erreur », illustré par les méthodes du « screening » sur des modèles à faibles assises scientifiques, est resté l'un des principaux moteurs des recherches.

Par ailleurs, tant que l'approche de la maladie se résumait à une somme de symptômes sans connaissance précise des fondements des processus pathologiques, le médicament se concevait fréquemment comme un traitement des symptômes observés.

Malgré un enrichissement considérable de la pharmacopée, les limites de ces approches sont apparues à la fin des années soixante avec un rendement décroissant de la recherche. En 1962 il fallait tester 3 000 molécules pour trouver un nouveau médicament, il fallait en tester 7 000 en 1967 et à 17 000 en 1993. En conséquence, les budgets affectés par les industriels à la recherche ne cessent d'augmenter, le coût de développement d'une nouvelle molécule est estimé à un milliard d'euros.

Parallèlement, l'approche des sciences de la vie était profondément bousculée par la biologie moléculaire. Apparue au XX^e siècle, cette discipline, au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, a pour objet la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire. La connaissance est ainsi passée du niveau d'observation le plus global à celui du fonctionnement des tissus, de la biochimie des cellules pour se centrer à l'échelon moléculaire.

Schéma 2 : Schéma d'une cellule



Source : Audition de M. Jacques Haiech.

L'usine cellulaire

Par analogie, et en acceptant beaucoup de simplification, on peut assimiler la membrane de la cellule aux murs de l'usine, les plans et la Maîtrise d'ouvrage (MOA) étant contenus dans l'ADN du noyau, la Maîtrise d'œuvre (MOE), la transcription des consignes, et la mise en œuvre sont assurées par les ARN et les ribosomes, l'énergie est fournie par les mitochondries, les machines sont assimilées aux protéines impliquées dans des mécanismes d'action particuliers ; des systèmes émetteurs récepteurs protéiques assurant les interfaces entre cellules pour transmettre différents ordres et informations.

1.1. De la biologie des systèmes ...

L'élaboration des lois de la génétique, la découverte des chromosomes, l'identification de l'ADN comme support chimique de l'information génétique ont bouleversé l'approche de la biologie moderne et par voie de conséquence l'approche de la médecine et des traitements conduisant, entre autres, à l'apparition des biomédicaments dont la découverte et la mise au point relèvent d'une démarche scientifique élaborée et renouvelée en permanence en fonction de l'évolution des connaissances.

Les premières approches de la biologie moléculaire conduisaient à un schéma relativement simple un gène codant pour une protéine. La connaissance de ce système devait permettre d'identifier l'origine des principaux dysfonctionnements d'une cellule puis d'un organisme et de proposer des médicaments correctifs plus adaptés.

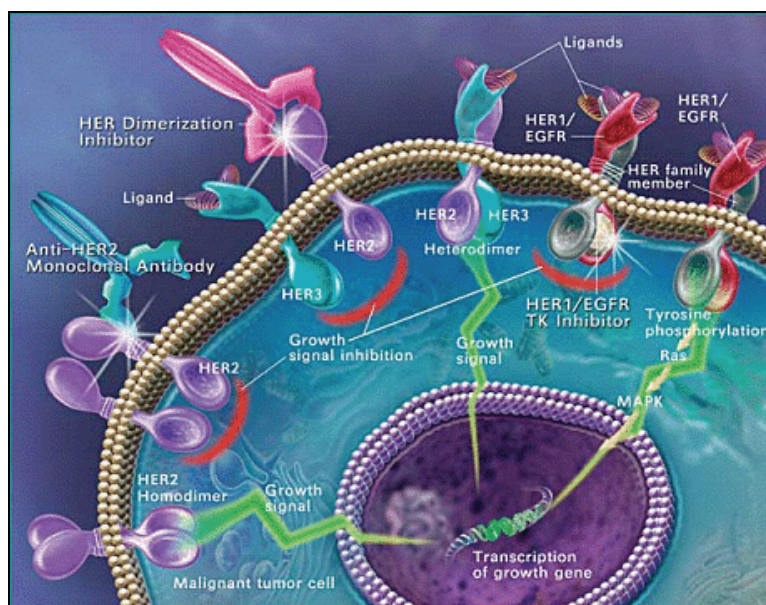
Il est apparu plus tard qu'une certaine variabilité du patrimoine génétique et de son expression dépassait les simples lois de l'hérédité et remettait en cause sa stabilité chez un individu : erreurs de copie lors de la réplication de l'ADN, perte de gènes, copies multiples d'une même séquence, recombinaison en mosaïque de chromosomes, erreurs de lecture lors de la transcription de l'ADN en ARN, et finalement relation complexe lors de la synthèse d'une protéine sous contrôle d'un ARN.

De plus, de nombreux mécanismes intervenant dans le processus allant du gène à la protéine ont été identifiés : modifications lors de la copie d'un ADN en ARN messager (certains segments vont être raboutés, d'autres excisés), processus d'inhibition ou d'activation modifiant l'expression d'un gène, facteurs de croissance qui régulent le développement et les fonctions des cellules.

Les facteurs de croissance se fixent sur des récepteurs spécifiques de grande affinité, activent des signaux transmembranaires, puis par une cascade de phénomènes cytoplasmiques, provoquent la transcription des gènes spécifiques d'une ou de plusieurs protéines. La demi-vie réduite (de l'ordre de 4 heures) de ces éléments nécessite une synthèse permanente dont le niveau est modulé par divers stimuli extérieurs. Les réponses physiologiques sont donc très variées, suivant le type cellulaire et le récepteur. Une cellule répondra à un facteur (PDGF) par une évolution vers la différenciation, et à un autre facteur (FGF) par une prolifération cellulaire. Le même facteur d'inhibition (TGF- β) peut inhiber la prolifération des fibroblastes en présence d'un autre facteur de croissance (EGF) ou au contraire la stimuler en présence d'un troisième (PDGF).

Ces mécanismes sont au cœur de la pathologie cancéreuse et, donc, de la recherche de biomédicaments actifs dans ce domaine qui porte sur la découverte de mutations des gènes codant pour les récepteurs explique leur rôle majeur comme cible de la cancérogenèse.

Schéma 3 : Action de l'herceptine contre le cancer du sein



Source : Interpharma, association des sociétés pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche.

- Comment agit l'herceptine contre le cancer du sein ?

Il existe de nos jours des médicaments efficaces contre les mutations se produisant dans le gène HER2 (facteur de croissance pour l'épiderme humain). La protéine HER2 joue le rôle de « station d'accostage » du facteur de croissance et participe ainsi à la régulation de la croissance cellulaire. Il n'y a en principe que peu d'éléments HER2 sur la surface cellulaire des cellules saines. Pourtant, plus d'un quart des patientes atteintes de cancer du sein présentent un défaut génétique qui conduit à produire à foison des protéines HER2 entraînant une division fréquente des cellules et une croissance incontrôlée de la tumeur. L'herceptine, anticorps monoclonal, agit contre HER2 (Anti-HER2 Monoclonal Antibody sur le schéma), reconnaît la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. Elle se fixe sur les cellules cancéreuses et stoppe le mécanisme nécessaire à leur prolifération.

Cet exemple montre de plus que le biomédicament est fréquemment associé au test de diagnostic qui permet de caractériser un dysfonctionnement. Ce n'est qu'après avoir évalué, par un test spécifique, la présence en nombre anormal des récepteurs HER2 dans une tumeur que l'on décidera d'un traitement à l'herceptine.

1.2. ...à l'approche personnalisée de la maladie

L'analyse des éléments du patrimoine génétique permet désormais de caractériser les maladies, exprimées ou latentes, de la cellule. Ceci revient à rechercher dans un ensemble constitué de 25 000 gènes (identifiés dans le génome humain) commandant un transcriptome d'environ 100 000 ARN, lesquelles gouvernent la synthèse de plus d'un million de protéines. Fort heureusement, les variations du patrimoine génétique individuel ne portent que sur moins de 0,1 % de la séquence d'ADN et reposent sur les variations d'environ 500 000 groupes de nucléotides dont la caractérisation permettra de déterminer les probabilités de contracter une maladie ou de comprendre les différences dans l'activité d'un médicament.

La réponse d'un organisme à une maladie dépend à la fois des caractéristiques génétiques d'un individu, dont on a vu qu'elles étaient variables, et de son histoire, réponse aux différentes agressions déjà subies entre autres l'immunité acquise. Un traitement adapté doit donc tenir compte de ces différents paramètres.

Le niveau de connaissances et la performance des techniques de biologie moléculaire permettent désormais de caractériser finement ces différents paramètres responsables de la maladie afin de passer du médicament « taille unique » (un seul produit pour traiter tous les malades présentant des symptômes semblables) au « sur mesure » : corriger le mécanisme déficient conduisant à une maladie en fonction des caractéristiques du malade.

Le recueil et l'analyse des informations nécessaires à cette démarche reposent sur des techniques automatisées dont on prévoit la généralisation dans les années à venir car les coûts devraient être réduits de façon importante. **On estime que le prix de ces examens pourrait baisser de 1 000 € aujourd'hui à quelques dizaines d'Euros d'ici à 2015, atteignant ainsi le prix d'une banale analyse de sang et rendant possible la généralisation d'une autre approche du malade à travers une médecine personnalisée.**

1.3. Une autre approche de la recherche du médicament

Ces découvertes bouleversent totalement l'approche du médicament dont la conception dépend désormais très étroitement de la connaissance des mécanismes responsables d'une maladie.

Ainsi, la découverte de nouveaux médicaments dépend de façon très étroite des connaissances issues de la recherche en général, mobilise des connaissances et des technologies dans différents secteurs, repose sur la maîtrise de modèles expérimentaux et de dispositifs d'analyses complexes en évolution constante. **Par ailleurs, le développement d'une approche personnalisée du malade a des conséquences sur les protocoles d'études cliniques.**

Ces évolutions modifient le lien entre recherche et innovation et, dans le domaine du biomédicament se traduisent par l'apparition d'un intermédiaire entre recherche académique et industrie du médicament, les PME innovantes (start-up). Ces entreprises vont assurer le passage des découvertes scientifiques vers des innovations en les faisant mûrir jusqu'à un stade où elles peuvent être transformées en produits et services utiles à la société, soit directement, soit par l'intermédiaire de grands groupes industriels.

Autant d'étapes qui seront examinées selon la séquence suivante¹⁹ :

- les moyens affectés à la recherche académique, publique, principalement, et industrielle ;
- le partage des connaissances à travers les publications, le savoir-faire et la formation des doctorants ;
- les dispositifs de valorisation des découvertes pour en faire des médicaments, preuve du concept, galénique, test clinique, savoir faire réglementaire ;
- les dispositifs incitatifs et de soutien.

2. Les moyens affectés à la recherche

2.1. Caractéristiques générales du financement de la recherche en France

a) Un effort global de R&D moyen par rapport aux autres pays

Selon une étude Futuris/ANRT²⁰ « ...le ratio DNRD/PIB, souvent considéré comme un indicateur de l'effort national en faveur de la recherche, a décru, passant de 2,22 % en 2000 à 2,16 % en 2008 ». L'estimation 2008 de la DNRD (= somme des financements des institutions administrations et entreprises²¹) est de 20,6 + 22,1 = 42,7 Md€. Sur cette période, la croissance annuelle de l'effort national de recherche est inférieure à celle du PIB (1,9 vs 2,3 %).

Si, en termes de niveau de dépenses de R&D, la France conserve en 2005 le cinquième rang mondial derrière les États-Unis, le Japon, la Chine et l'Allemagne, elle n'occupe que la dixième place des pays de l'OCDE en termes d'effort de recherche. Avec un ratio DIRD/PIB de 2,12 %, la France est derrière le Japon (3,32 %), les États-Unis (2,62 %) et l'Allemagne (2,48 %) et se situe au-dessous de la moyenne de l'OCDE qui est de 2,25 %. Toutefois, la France reste au-dessus de la moyenne de l'Union européenne²².

¹⁹ Les questions de propriété intellectuelle et de développement des PME innovantes sont abordées en 3-E et 4-B ; les spécificités des études cliniques seront abordées au chapitre 3-F.

²⁰ *Le Financement de la recherche et de l'innovation, La Recherche et l'Innovation en France : FutuRIS 2008* de Jacques Lesourne, Denis Randet, Collectif (Auteur).

²¹ Le crédit d'impôt recherche n'est pas consolidé dans ces chiffres, selon FUTURIS, le biais relatif introduit dans l'évaluation de l'effort de recherche serait compensé par un autre biais provenant de l'estimation du temps que les enseignants chercheurs consacrent à la recherche.

²² Repères et références statistiques - édition 2008 Recherche et développement.

2.2. Un financement qui repose de plus en plus sur l'engagement de l'État

Dans le système français, l'engagement financier du secteur public est supérieur à celui qui est observé en Allemagne, au Royaume-Uni, au Japon ou aux États-Unis. Cette particularité se renforce puisque, entre 2005 et 2008, la dépense publique devait progresser de 4,4 % par an du fait des réformes gouvernementales. À comportement inchangé des entreprises, il en résulte une augmentation du poids du secteur public (48,2 % en 2008 vs 45,5 % en 2000) qui contraste avec les évolutions contraires observées dans les autres pays de l'OCDE. Cette évolution pourrait toutefois être nuancée en cas de gel des crédits de recherche ou d'amplification des effets du dispositif fiscal relatif au crédit d'impôt recherche.

L'État reste le principal financeur public de la R&D (88,6 % en 2008), les régions ont un apport encore marginal (1,9 %) bien qu'en forte augmentation, les dispositifs européens représentent près de 10 %.

L'augmentation de la part du financement public sur projet (État via l'ANR + régions + Europe) traduit une orientation importante puisque entre 2000 et 2008 les sommes affectées sont passées de 1,02 à 1,84 Md€ (sur un montant total qui est passé de 16,7 à 20,6 Md€). Si l'on admet que le financement d'un projet de recherche ne couvre que la moitié de son coût total, **le financement public sur projets mobilise plus de 22 % de la capacité publique de recherche contre 15 % en 2000.**

Par contre, l'effort de financement des entreprises a baissé de 1,21 % du PIB en 2000 à 1,12 % en 2008 comparativement à 1,68 % du PIB en Allemagne et États-Unis, 2,53 % au Japon. La R&D exécutée dans les entreprises n'est restée stable (1,35 % du PIB) que grâce au transfert des ressources du secteur public et à un solde positif de financements étrangers provenant probablement de flux internes aux groupes privés multinationaux.

Les dépenses de recherche sont très concentrées, à la fois dans les grandes entreprises (64 % de la dépense intérieure est concentré dans les cent premières entreprises) et dans quelques branches industrielles (l'automobile 16 % de la dépenses intérieures de R&D des entreprises (DIRDE), la pharmacie près de 14 %, les équipements de communication 13 % la construction aéronautique et spatiale 11,5 % de la DIRDE).

Parallèlement, on observe une évolution dans les grandes orientations. La part des budgets affectés à l'innovation industrielle est passée, de 2000 à 2008, de 3,6 % à 5,7 % alors que les parts affectées à la production de connaissances et à la défense restaient stables, les programmes de développement technologiques civils (espace, nucléaire, aéronautique) subissaient une réduction de 20 %.

2.3. Espace européen de la recherche : lutter contre le morcellement

En dépit d'un effort de financements publics, l'objectif de Lisbonne en matière d'effort de recherche ne sera réalisé ni sur le niveau global, 1,8 % du PIB au lieu des 3 % visés, ni, en France, sur la répartition prévoyant que 2/3 des efforts de R&D soient financés par l'industrie.

• Financement du système européen de recherche

Le budget de recherche européen se divise en six grands programmes. Le principal d'entre eux est intitulé « coopération » (61 % des financements de recherche) ; il finance directement les activités de recherche et est lui-même divisé en 10 thématiques plus « sectorielles » gérées par des directions générales (DG) ad hoc (dont 19 % pour la santé - 6 Md€ - seconde priorité après les TIC, 28 % soit 9 Md€). Le deuxième programme intitulé « idées » (14 % des financements) met l'accent sur la recherche de pointe en attribuant des bourses d'excellence aux jeunes chercheurs ; ce programme innovant, crucial pour l'avenir de la recherche européenne, est mis en œuvre par le Conseil européen de la recherche créé pour l'occasion en 2007. Autre innovation notable du 7^{ème} PCRD, la création de l'Institut européen pour l'innovation et la technologie (EIT) qui vise à mieux transformer les résultats des recherches fondamentales en applications innovantes pour les Européens²³.

Un texte définissant la vision de l'Espace européen de la recherche (EER) à l'horizon 2020, a été adopté lors du conseil « compétitivité » du 2 décembre 2008. Il souligne, entre autres, la nécessité de construire une fonction « orientation » au niveau politique, i.e. une capacité commune de réflexion, de conception et de conduite d'une stratégie.

Par ailleurs, ce texte réaffirme la nécessité d'une programmation conjointe afin d'éviter le morcellement des programmes de recherche publique ; sur 210 milliards d'euros investis par L'Europe dans la recherche, 15 % seulement font l'objet de décisions communautaires. Les États membres sont invités, sur une base volontaire et à la carte, à mettre leurs ressources en commun, évaluer et

²³ Centre d'Analyse stratégique. La note de veille n° 119, décembre 2008 ; Une nouvelle vision de l'Espace européen de la recherche.

suivre ensemble les progrès accomplis²⁴. Trois initiatives vont dans ce sens dans le domaine de la santé.

- **Le conseil « compétitivité » du 2 décembre 2008 a décidé de renforcer en Europe la coopération et la coordination des efforts de recherche dans la lutte contre les maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer.** La France qui avait lancé son plan Alzheimer en février 2008, a rejoint dans cette initiative huit autres pays : Espagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, République tchèque, Royaume-Uni, Suède et Suisse ; ce volet recherche représente un investissement de 200 M€ sur cinq ans.
- Lancée en 2004 et mise en place fin 2007 une initiative technologique conjointe (JTI) « *Innovative medicines initiative* » (IMI) a pour objectif d'identifier des « goulots d'étranglement » dans le processus de R&D, tels que la pharmacovigilance, l'efficacité des médicaments, la gestion des connaissances, l'enseignement et la formation. Un budget total de 2 milliards d'euros (2008 à 2013) partagé par moitié entre la Commission européenne (apports cash aux contractants PME et organismes publics) et l'EFPIA (mise à disposition de moyens matériels et humains) sera réparti suite à des appels à projets collaboratifs rassemblant des partenariats public/privé.
- Pour rationaliser la collecte et l'archivage de données, un projet au financement initial de 5 millions d'euros a pour but de relier les multiples biobanques des hôpitaux et centres de recherche d'Europe qui ont été développées jusqu'à présent et d'en faciliter l'accès ; le BBMRI (*Biobanking and biomolecular resources research infrastructures*). Entre autres défis, les 150 partenaires devront harmoniser les cadres juridique et éthique relatif à la collecte et l'utilisation de ces échantillons.

2.4. Recherche publique dans les sciences de la vie : une priorité affichée mais des faiblesses structurelles qui perdurent

Les sciences de la vie regroupent l'étude des êtres vivants, leur évolution ainsi que leurs applications utiles à l'homme (applications agricoles, agro-alimentaires, médicales, pharmaceutiques, chimiques, etc.).

Le financement de la recherche en sciences du vivant représentait, en 2005, 25,7 % du Budget civil de recherche et de développement technologique (BCRD) soit 2,4 Md€. Ce niveau de financement est en progrès par rapport à 1999 mais du même niveau que celui de 1990. Dans le même temps, la part des financements publics pour les sciences du vivant est passée de 36 à 45 % au Royaume-Uni (270 M£), de 47 à 56 % aux États-Unis

²⁴ Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions : Vers une programmation conjointe de la recherche SEC 2008 2281.

(26,5 M\$). Dans un rapport de mars 2007²⁵, la Cour des comptes concluait : « *tant en proportion de l'effort national de recherche que par comparaison avec l'étranger, la priorité retenue par la France en 1999 en faveur des sciences de la vie s'avère avoir été de faible impact au niveau de l'allocation des ressources...* ». Dans ce même rapport, la Cour souligne des faiblesses quasi-structurelles du secteur de la recherche en sciences du vivant :

- insuffisance de pilotage du ministère de la Recherche ;
- redondances dans les activités de recherche des organismes ;
- émiettement et dispersion des structures de recherche comme des dispositifs de coordination.

Le rapport d'évaluation de l'INSERM par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) en novembre 2008, insiste également sur la fragmentation du système de financement qui produit des difficultés de gestion, des conflits bureaucratiques inutiles, des charges administratives pour les chercheurs. L'exemple des chevauchements entre l'INSERM et le CNRS dans de nombreux domaines de recherche (biologie moléculaire, neurologie, biologie cellulaire, génétique) est à cet égard illustratif. De façon plus générale, l'existence de deux sources ministérielles de financement (ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports) rend la coordination des programmes et la planification stratégique particulièrement difficiles.

Ces faiblesses sont aggravées par (ou génèrent ?) un désintérêt du secteur de la part des jeunes étudiants puisque le nombre de doctorats décernés dans le domaine des sciences de la matière et de la vie a baissé de 10 % entre 1999 et 2004.

Pour pallier une partie de ces difficultés, le groupe de réflexion sur les sciences du vivant préconise dans son rapport rendu fin 2008 (« rapport Godet ») de mettre immédiatement en place un directoire des sciences du vivant ayant une mission de programmation nationale, puis de créer :

- à échéance de deux ans, un institut national des sciences du vivant ;
- à plus long terme de créer un institut unique des sciences du vivant qui regrouperait toute la biologie française.

Ces projets suscitent des débats. Il est rappelé, entre autres, que, aussi importante qu'elle soit, la préoccupation « santé » ne saurait être la seule à prendre en considération pour piloter la totalité du secteur des sciences de la vie, que la transversalité des approches, physique, informatique... pourrait être mieux satisfaite dans des organismes pluridisciplinaires ou que les retards pris dans les industries de biotechnologies ne seront pas comblés par le seul renforcement de la recherche orientée.

²⁵ *La gestion publique en sciences du vivant* ; Rapport de la Cour des comptes mars 2007.

2.5. Recherche publique dans le domaine biomédical : beaucoup de dispersion

Un récent rapport Futuris ANRT analyse sous ce périmètre l'ensemble des recherches ayant un lien avec la santé, y compris les recherches en sciences de la vie produisant des connaissances nécessaires à la recherche biomédicale²⁶. Cet ensemble de la recherche biomédicale réalisait 20 % de la DIRDA (2 737,9 M€) soit 0,17 % PIB en 2003.

La recherche publique biomédicale est financée à près de 84 % par les dotations budgétaires des institutions qui l'exécutent, répartie entre les organismes de recherche (46 % des financements) et l'enseignement supérieur (38,5 % des financements). Ces dotations budgétaires sont consacrées, pour une large part, à financer les personnels et sont distribuées de façon récurrente aux unités labellisées par l'institution. Les 16 % de financement restants sont affectés à des financements par projet qui se répartissent comme suit (chiffres 2003) : 4 % proviennent des institutions qui se partagent à quasi-égalité entre les agences nationales existantes, les associations caritatives et les financements d'origine européenne, 8 % proviennent des administrations et 4 % proviennent des entreprises.

Les opérateurs de recherche sont aussi nombreux que les financeurs : l'Inserm, les CHU/CHR, les CLCC (Centres de lutte contre le cancer), l'INRS, l'Institut Pasteur et l'Institut Curie (fondations privées). Les universités françaises (qui comprennent sous ce vocable générique les facultés de médecine et de sciences ainsi que quelques autres établissements d'enseignement supérieur), le CNRS, l'INRA, l'IRD et le CEA sont partiellement et à des degrés divers impliqués en recherche biomédicale.

La recherche publique dans le domaine biomédical mobilise environ 22 % du potentiel national de recherche, soit 11 500 enseignants chercheurs et 6 000 chercheurs, soit 10 000 équivalent temps plein (partagés à 40 % pour les enseignants chercheurs et 60 % pour les chercheurs), potentiel auquel il faut ajouter un volume à peu près équivalent pour tenir compte des doctorants et des post-doctorants ou des contractuels.

²⁶ Futuris - ANRT *La recherche publique dans le domaine biomédical en France, analyse quantitative et éléments de diagnostic*, étude Biomed, responsable du projet, M. Jacques Lesourne.

Tableau 5 : Financement des dépenses intérieures de la R&D biomédicale publique par catégorie de financeur en 2003

Catégories de financeurs	Type de financeurs	M€	% du Total
Administrations	Ministères	166,7	6,1
	Territoriales	46,1	1,7
	Total	212,8	7,8
Agences de financement	Agences nationales	33,9	1,2
	Associations caritatives	32,7	1,2
	PCRD	40,0	1,5
	Total	106,6	3,9
Organismes de recherche	OPR	1 101,5	40,2
	Fondations	157,3	5,7
	Total	1 258,8	46,0
Enseignement supérieur	France	1 046,9	38,2
	Etranger	7,7	0,3
	Total	1 054,6	38,5
Entreprises	Entreprises en France	99,3	3,6
	Entreprises à l'étranger	5,7	0,2
	Total	105,0	3,8
TOTAL		2 737,9	100

Sources : Données DEPP/ OST, traitement FUTURIS.

La France connaît une forte diminution de ses parts mondiales de publications, tant en biologie fondamentale qu'en recherche (- 15 % en 5 ans). La recherche biomédicale française est en retrait par rapport à celles du Royaume-Uni et de l'Allemagne et l'écart à tendance à s'accroître. Cette performance globale provient principalement de la moindre production scientifique des unités universitaires.

Selon le rapport FUTURIS, déjà cité, le secteur du biomédical souffre des mêmes défaillances que l'ensemble du système de recherche : dispersion des fonctions d'orientation et d'élaboration de la politique nationale, faiblesse de l'évaluation stratégique, multiplicité d'institutions impliquées dans l'élaboration des priorités scientifiques et l'affectation des ressources ; cotutelle des unités de recherche. Ces défaillances réduisent l'efficacité des ressources et posent la question des réformes nécessaires pour que la recherche biomédicale française soit à la hauteur des enjeux qu'elle porte.

2.6. La recherche de l'industrie pharmaceutique

- a) Un secteur en pointe, mais qui perd de sa compétitivité par rapport aux États-Unis

La recherche dans l'industrie pharmaceutique européenne a perdu de sa compétitivité depuis 1990 principalement par rapport États-Unis qui, en multipliant les investissements en recherche pharmaceutique par 5,2, ont rejoint le niveau de l'Europe (26 M€) dont les dépenses n'ont été multipliées que par 3,3²⁷.

Selon les données EUROSTAT, citées dans le rapport EFPIA mentionné ci dessus, l'industrie pharmaceutique européenne reste toutefois le secteur avec la plus haute valeur ajoutée par personne, le taux d'investissement en recherche, rapporté aux ventes, le plus élevé (15,9 % vs 3,4 % tous secteurs confondus) et représente l'investisseur le plus important en recherche (19,3 % du total des dépenses en recherche réalisées par les entreprises).

Les dépenses de recherche sur les biomédicaments pour 2006 étaient estimées à 2,9 Md€ pour l'Europe contre 18,2 Md€ pour les États-Unis.

De 1998 à 2003, la part de la valeur ajoutée affectée à la recherche par l'industrie pharmaceutique française a baissé de 4 %, alors que celle du Royaume-Uni augmentait de 15 % sur la même période. Ainsi en 2003, l'industrie pharmaceutique britannique a consacré 23,3 % de sa valeur ajoutée aux dépenses de R&D contre 8,8 % en France et 10,5 % en Allemagne²⁸.

En dépit de cette évolution, le LEEM souligne que l'industrie pharmaceutique reste le secteur dont l'effort de recherche est le plus important, avec 4,2 milliards d'euros affectés à la recherche et au développement de nouveaux médicaments en 2005, ce qui représente 11,1 % du chiffre d'affaires total pour les plus grandes compagnies impliquées.

Ces éléments sont à prendre en termes de tendances car le périmètre, variable selon les sources et la nature des dépenses incorporées comme de la recherche, mériterait d'être précisé.

La recherche clinique représente la part la plus importante des charges avec 47,8 % du total (6,7 % phase I, 13,1 % phase II, 28,0 % phase III). La recherche pré humaine pré clinique représente 27,2 %, les travaux pour les exigences réglementaires et les autorisations représentent 6,1 %, les études de pharmacovigilance 12,9 %, les divers 6,0 %²⁹.

²⁷ *The pharmaceutical industry in figures*, Edition 2008 ; *European federation of pharmaceutical industries and Associations*.

²⁸ Rapport OST-2006 (tableau 3-4-48).

²⁹ Source EFPIA 2008.

b) La R&D en biotechnologie dans les entreprises

La dépense intérieure de recherche et développement (DIRD) en biotechnologie représente 6 % de la DIRD totale des entreprises (environ 1,2 milliard d'euros en 2004). Cette activité de recherche se caractérise par une proportion croissante de très petites entreprises et une forte présence des filiales de groupes. Elle est essentiellement réalisée dans la branche de recherche de l'activité pharmaceutique³⁰.

Dans ce secteur de recherche, les très petites entreprises (moins de 20 salariés) représentent à elles seules près de la moitié des entreprises actives en biotechnologie en 2004, elles n'étaient que 42 % en 2000 ; tous secteurs confondus, les petites entreprises ne représentent en moyenne que 30 % des entreprises avec une activité de R&D.

Entre 2000 et 2004, le poids, dans la DIRD en biotechnologie, des grandes entreprises françaises, a fortement chuté (passant de 62 % à 46 %), celui des entreprises de taille moyenne (de 20 à 500 salariés) s'est renforcé (passant de 31 % à 47 %), alors que le poids des très petites entreprises est resté stable.

B - TRANSFERT DE CONNAISSANCES ET VALORISATION

1. La diffusion des connaissances

La diffusion des connaissances revêt une importance majeure pour la recherche et prend la forme d'articles scientifiques, de participations à des congrès, etc. La carrière du chercheur ainsi que sa notoriété dépendent en grande partie du nombre et de la qualité de ses publications.

La dimension économique des publications peut constituer un frein à la diffusion de connaissances pourtant financées par des crédits publics. Les chercheurs préfèrent publier dans des revues prestigieuses et, pour cela, peuvent abandonner le « copyright » de leur travail à l'éditeur, qui, société commerciale ou société savante, vend les textes des chercheurs à ses abonnés, bibliothèques, institutions ou particuliers. Lorsque les articles sont accessibles sur les sites de ces revues, ils le sont moyennant rémunération.

Pour limiter ce frein à la circulation des connaissances, le comité consultatif européen pour la recherche (EURAB) envisage d'obliger tous les chercheurs bénéficiaires d'un financement au titre du 7^{ème} PCRD à publier les résultats de leurs recherches dans des archives ouvertes dans les six mois de leur publication initiale.

³⁰ Note d'information 08-10, ministère de l'Éducation nationale. Direction de l'évaluation, de la prospective et de la performance, directeur de la publication, M. Daniel Vitry.

De son côté, l'Agence nationale de la recherche (ANR) encourage désormais le libre accès aux publications scientifiques qu'elle finance par leur dépôt sur un système d'archives ouvertes HAL (Hyper article en ligne). Ce système, développé à l'origine par le CNRS, existe depuis 2001. Les publications, soumises à une évaluation scientifique rapide, restent sujettes aux règles de la propriété intellectuelle. Ce dispositif d'archives ouvertes connaît un développement rapide puisqu'il comptabilisait 62 000 dépôts fin mai 2009 contre 12 000 en 2005.

Ce modèle « de la science ouverte et gratuite » est complété par un modèle « d'innovation efficiente »³¹, bâti sur un socle fort de propriété intellectuelle permettant un transfert de technologie sous forme de licences donnant au licencié une forte position concurrentielle et lui permet de se développer selon une relation équilibrée entre partenaires.

2. Valorisation dans les établissements publics : un bilan mitigé

L'activité de valorisation comprend l'utilisation par des entreprises des brevets issus de la recherche publique, les contrats passés entre les laboratoires et les industriels et, enfin, la participation directe des chercheurs et des établissements à la création d'entreprises.

À la suite de la loi sur l'innovation et la recherche de 1999, la loi de programme du 18 avril 2006 a confirmé l'importance attachée aux transferts entre recherche publique et entreprises privées, assoupli les conditions dans lesquelles les fonctionnaires peuvent participer à la création d'entreprises, mentionné la valorisation parmi les critères d'évaluation, explicité les conditions de protection des droits de propriété intellectuelle.

Une dynamique s'est mise en place traduite par l'augmentation du nombre de brevets déposés par les personnes publiques, des créations d'entreprises issues des laboratoires publics, la perception positive de la démarche de valorisation, l'association d'équipes de chercheurs publics et privés.

Malgré ces évolutions importantes, le rapport de l'IGF³² constate que les progrès accomplis se révèlent insuffisants à l'aune des comparaisons internationales :

- des pans entiers de la recherche publique restent à l'écart de la valorisation (principalement dans les universités et le CNRS) ;
- le volume des contrats n'a pas connu d'augmentation depuis 1992, et tend même à diminuer en valeur réelle ;

³¹ Réflexions sur la propriété intellectuelle pour un partenariat responsable, Réseau Curie, Travaux issus de la commission Pôle de compétitivité novembre 2007.

³² Rapport sur la valorisation de la recherche. Inspection générale des finances, Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche - janvier 2007.

- l'augmentation des dépôts de brevets sur les dix dernières années ne s'est pas accompagnée d'une amélioration comparable de la valorisation proprement dite, qui devrait se traduire par la conclusion de licences d'exploitation avec des entreprises ;
- la copropriété des brevets entre établissements entraîne des lourdeurs de gestion.

Le nombre d'entreprises issues de la recherche publique a été multiplié par plus de trois entre le milieu des années quatre vingt dix et la période 1999-2002 mais la croissance du chiffre d'affaires reste modeste. 10 % seulement dépassent le million d'euros et les grands succès restent rares.

Enfin, les jeunes docteurs demeurent faiblement employés par le secteur privé et la mobilité des chercheurs publics vers les entreprises, malgré les mesures dérogatoires prévues au statut général des fonctionnaires, reste symbolique : depuis 1997, elle ne concerne annuellement que 0,2 % des effectifs de chercheurs et enseignants chercheurs.

De leur côté, différents acteurs, CNRS, INSERM, Pasteur, CEA, affichent des bilans plus nuancés et des approches différentes concernant les critères d'appréciation d'une activité de valorisation.

La Direction de la politique industrielle (DPI) du CNRS, dans un rapport sur la diffusion de ses découvertes³³, tire un bilan, quantitatif, positif pour la valorisation de la recherche publique française :

- 284 brevets ont été publiés, en tant que propriétaire ou co-propriétaire, dont 41 % sont aujourd'hui déjà exploités, ils s'ajoutent aux 3 200 brevets déjà détenus par l'organisme. 104 licences d'exploitation, pour la plupart sur des brevets plus anciens, ont été signées avec des entreprises.
- 41 entreprises ont été créées avec l'aide des laboratoires du CNRS et de ses partenaires ou à partir des résultats obtenus dans ces laboratoires.
- 1 690 contrats de recherche ont été signés avec l'industrie dont 35 % sont gérés par le CNRS, les autres l'étant par ses partenaires et dont 456 contrats ont été signés dans le cadre des pôles de compétitivité, pour un montant de 63,1 millions d'euros.
- 42 « opérations de maturation » de l'idée vers le produit ont été menées dans 33 laboratoires du CNRS ou associés (ingénieurs et techniciens de développement attribués au laboratoire, accompagnés parfois d'une aide financière).

³³ *La diffusion des découvertes du CNRS vers le monde industriel entre le 1^{er} juillet 2007 et le 30 juin 2008 ; <http://www.cnrs.fr/dpi/une/decouvertes07-08.htm>.*

Selon la DPI, cette croissance du nombre de dépôts indique que les chercheurs du CNRS ont intégré la dimension économique de leurs découvertes y compris en considérant le dépôt d'un brevet et la signature d'une licence d'exploitation comme le début d'une nouvelle collaboration.

La DPI s'appuie sur quatre structures principales pour accomplir ses missions : la FIST (*France innovation scientific transfert*), filiale de statut privé du CNRS, ainsi que le réseau des services du partenariat et de la valorisation. Deux nouvelles structures remplacent la Délégation aux entreprises (DAE) : la cellule opérationnelle de la politique industrielle et la cellule stratégique de la politique industrielle.

L'INSERM a créé une filiale privée, Inserm transfert SA pour coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues de ses laboratoires de recherche, développer et concrétiser le partenariat public/privé aux niveaux national et international.

Cette structure détecte et identifie, au sein des laboratoires, les innovations et le savoir-faire à potentiel commercial. Elle accompagne le chercheur dans la réalisation de collaborations de recherche, évalue et gère des études de maturation (établissement de preuves de concept), protège les innovations et gère le portefeuille de brevets de l'Inserm, aide à la création d'entreprises innovantes.

Au service des chercheurs académiques et de l'industrie de santé, Inserm Transfert propose également le montage et la gestion de projets européens et internationaux (42 projets internationaux en 2008) ainsi que l'accompagnement d'études cliniques institutionnelles ou industrielles.

En termes quantitatifs, Inserm transfert détient la propriété intellectuelle sur 692 familles de brevets, a traité 152 déclarations d'invention en 2007 et déposé 119 demandes de brevets dont 77 demandes avec cette structure en maîtrise d'œuvre.

Inserm transfert a créé une société de capital risque qui dispose d'un fonds d'amorçage de 4 M€ et d'un fonds de maturation d'1 M€. Bien qu'en partie axés sur la découverte de médicaments, ces fonds ne bénéficient pas de concours de l'industrie pharmaceutique.

Les chercheurs et laboratoires impliqués dans de la valorisation s'estiment pénalisés dans les procédures d'évaluation comparativement à leur collègues qui restent sur un processus plus classique de publication de leurs travaux. Entre autres, les critères quantitatifs, nombre de brevets ou montant des royalties perçues, l'emportent sur le qualitatif : la nature de l'innovation, l'audience, le développement de partenariats stratégiques avec les industriels et l'implication dans des réseaux de laboratoires. Il y aurait nécessité de modifier les critères d'évaluation de l'AERES ou de la Loi organique relative aux lois de finances (LOLF). La Présidente du directoire rencontrée estime que l'activité de valorisation souffre encore d'une mauvaise image auprès des chercheurs et que

ce métier nécessite des formations spécifiques adaptées (la création d'un master spécialisé est à l'étude).

Par ailleurs, afin d'assurer un meilleur continuum entre la recherche fondamentale et ses applications, l'organisme, a créé des centres d'investigations cliniques dans les hôpitaux et, au niveau national, un comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques.

À l'Institut Pasteur, fondation privée, la politique de valorisation est conduite par la direction des applications de la recherche et des relations industrielles et vise à accroître les ressources financières issues de l'application de ses travaux de recherche. Les thèmes de recherche susceptibles d'applications industrielles sont encouragés dès l'amont et la moitié des unités de recherche collaborent avec des industriels sous diverses formes et dans différents domaines, dont celui des maladies infectieuses. Au-delà d'une approche strictement financière, l'Institut Pasteur vise à développer des « partenariats de connaissance » avec des sociétés bio-pharmaceutiques qui rencontrent des obstacles dans la conduite de leurs travaux. Ces partenariats reposent sur des programmes de recherche définis en commun avec les industriels, portent sur des domaines plus larges que la seule résolution d'un problème, durent 3 à 5 ans et font l'objet d'une contractualisation qui, permet de faire financer de la recherche amont par le monde industriel.

L'Institut favorise également la création d'entreprises innovantes qui peuvent s'installer dans une « pépinière », Pasteur BioTop, offrant des moyens logistiques, scientifiques et intellectuels. Outre les brevets et licences cédés à ces jeunes entreprises, l'Institut Pasteur participe minoritairement à leur capital de départ.

L'Institut dispose en 2008 d'un portefeuille de plus de 3 800 brevets et de 200 licences signées avec des industriels, représentant 41 M€ de revenus sur un budget total de 210 M€. Avec les dons et legs et les crédits alloués par les pouvoirs publics, la valorisation est l'un des trois piliers du budget de l'Institut Pasteur.

La direction des sciences du vivant du CEA oriente ses travaux à la fois vers la recherche fondamentale et vers la recherche à vocation technologique.

D'une façon générale, le CEA est largement impliqué dans les pôles de compétitivité existant autour de ses principales implantations, en Île-de-France, en Rhône Alpes et en Languedoc Roussillon et dans plusieurs grandes infrastructures comme NeuroSpin, plateforme unique d'imagerie en Europe située dans le centre de Saclay, qui a vocation à intéresser de multiples partenaires.

La direction des sciences du vivant du CEA est responsable de sa politique de valorisation, mais peut s'appuyer sur des services communs et sur la filiale CEA valorisation créée en 2000 pour investir dans les sociétés de haute technologie qui bénéficient du savoir faire et des brevets du CEA. La direction des sciences de la vie compte 101 brevets prioritaires et 28 licences d'exploitations signées avec des industriels. La plus importante concerne le test de diagnostic de l'encéphalopathie spongiforme bovine, dont la licence rapporte à l'établissement et à son partenaire 10,5 M€ en 2005.

Chaque établissement universitaire ne peut atteindre individuellement, le plus souvent, le degré de performance et de professionnalisme nécessaire dans les activités liées à la valorisation de la recherche (détection, maturation, propriété intellectuelle, marketing...) ce qui justifie une approche mutualisée. Un projet en ce sens, soutenu par l'ANR, mise sur l'émergence des Pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), qui intègrent souvent la valorisation de la recherche dans leurs missions, comme probable future structure porteuse des dispositifs mutualisés.

Une partie de la discordance entre l'analyse de l'IGF et celles produites par les grands organismes de recherche publique repose sur la valorisation financière, insuffisante pour l'IGF au regard des crédits publics. Il faudrait y ajouter des interrogations sur la finalité de la valorisation qui, au-delà des retombées financières, participe du transfert des connaissances et des technologies selon des processus qui ne sont ni quantifiés ni soumis à évaluation.

À travers différents rapports ou colloques, les jeunes entreprises innovantes dans le domaine biotechnologique font état des difficultés dans le processus de valorisation avec la recherche publique. À l'issue d'un travail préparatoire et des « Assises de la valorisation »³⁴ organisés par France Biotech, les entreprises concernées ont émis un certain nombre de recommandations qui visent à répondre aux difficultés constatées afin d'améliorer le processus de valorisation :

- formation ou embauche, par les structures de valorisation de professionnels expérimentés à double culture, scientifique et « business » ;
- organisation de la mobilité des personnels public/privé et France/international ;
- création de fonds ou de ligne budgétaires spécifiques pour la maturation des projets ;
- mandats de représentation clairs, dans le cadre des copropriétés de brevets, incluant négociations et signature ;

³⁴ Assises de la valorisation, France Biotech (7 décembre 2007).

- protocoles d'accord standards, entre institutions académiques et start-up, fixant entre autres les modalités de rémunération et de remboursements de frais de propriété industrielle, ou celles d'entrée au capital, réduction des délais de réponse et de signature ;
- développement d'une activité de « Business development » (recherche de partenaires, négociations des contrats, constitution de pools de brevets, transfert de la veille technologique) des structures de valorisation.

La diversité des compétences requises selon la phase d'activité au long du processus - sourcing, validation du concept, exploitation - implique des processus de mutualisation aussi bien entre les structures de valorisation qu'entre les PME innovantes.

Parmi les initiatives visant à améliorer les démarches de valorisation, il faut également citer celles du réseau Curie qui a pour vocation de stimuler les échanges et les rencontres entre professionnels de la valorisation et le monde socio-économique. Le réseau Curie a proposé, en partenariat avec OSEO, un guichet unique, FTT, France transfert technologies rassemblant les offres de technologies de l'ensemble des acteurs de la recherche publique : universités, écoles d'ingénieur, organismes de recherche.

Il vise à mettre rapidement en contact les acteurs de la recherche publique, détenteur d'une technologie et les industriels devant s'adapter aux besoins du marché.

Un projet de décret, en cours d'examen au Conseil d'État, vise à confier à un seul des copropriétaires la valorisation des brevets pris dans une Unité mixte de recherche et propose d'instaurer le principe de mandataire unique, qui serait l'hébergeur, en l'occurrence l'université dans 80 % des cas.

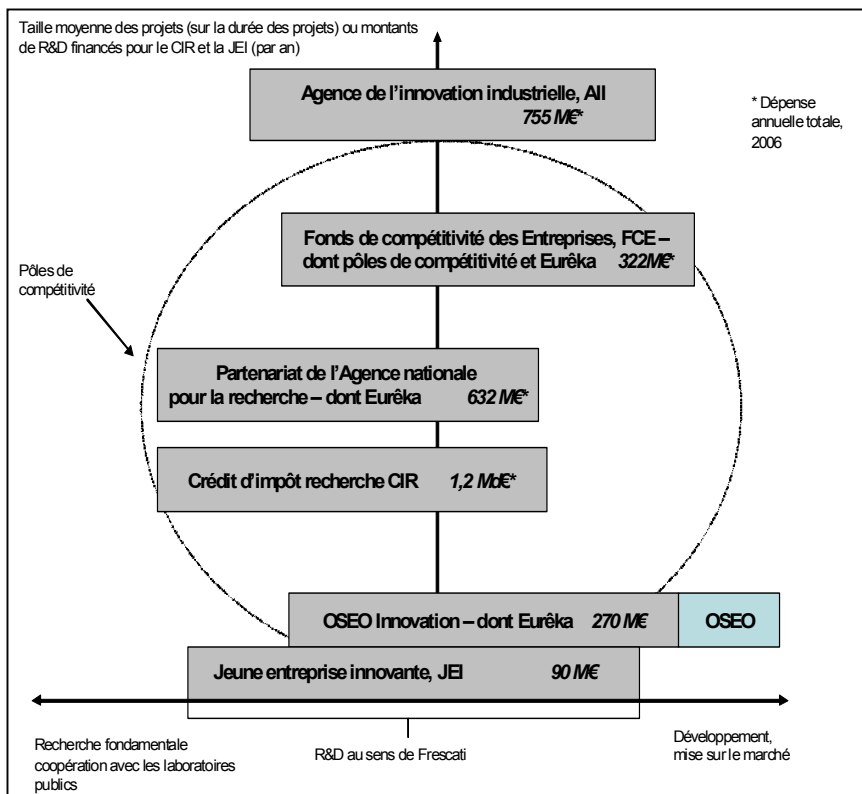
C - DISPOSITIFS DE SOUTIEN

Les sociétés de biotechnologies françaises bénéficient de mesures générales de soutien en tant que PME, jeunes entreprises et entreprises innovantes :

- **le soutien aux projets collaboratifs de recherche et développement dans le cadre des pôles de compétitivité ;**
- **le dispositif Jeune entreprise innovante (JEI), ouvert en 2004 afin de favoriser la création d'entreprises innovantes et de les aider dans le démarrage de leur activité ;**
- **le Crédit impôt recherche (CIR) qui bénéficie pleinement à ces sociétés ayant une part importante de R&D ;**

- le soutien ciblé par OSEO des projets stratégiques de développement ;
- les appels à projets de l'Agence nationale de la recherche, et notamment l'appel à projet BiotecS 2008 (recherche partenariale en biotechnologies pour la santé).

Schéma 4 : Schématisation des dispositifs de financement de la R&D des entreprises



Innovation et recherche technologique, État de la situation et bilan au 31 décembre 2006
 ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche

NB : AII intégrée à OSEO Innovation au premier janvier 2007.

1. Les pôles de compétitivité

Un pôle de compétitivité est défini dans la loi de finances pour 2005 comme le « *regroupement sur un même territoire d'entreprises, d'établissements d'enseignement supérieur et d'organismes de recherche publics ou privés qui ont vocation à travailler en synergie pour mettre en œuvre des projets de développement économique pour l'innovation* ». Pour être qualifié de « collaboratif », et donc en particulier être éligible au FUI et aux exonérations fiscales, un projet de R&D doit associer au moins deux entreprises et un laboratoire public ou privé, un établissement d'enseignement supérieur ou un organisme concourant aux transferts de technologies, en vue d'une innovation susceptible d'atteindre le marché à 5 ans.

Huit pôles de compétitivité ont été créés sur le secteur santé/biotechnologies³⁵.

Deux ont une vocation mondiale : **Medicen** en Région Île-de-France et Lyon Biopôle, en région Rhône-Alpes.

Le pôle Alsace Biovalley a vocation à devenir mondial ; l'une de ses caractéristiques provient de son caractère transfrontalier lié à sa situation géographique.

Cinq autres pôles régionaux sont centrés sur des axes spécifiques : **Cancer Bio Santé**, en région Midi-Pyrénées-Limousin, **Nutrition Santé Longévité**, en région Nord Pas-de-Calais, **Atlantic Biotherapies**, dans les Pays de la Loire, **Prod'innov** en Aquitaine et **EuroBioMed** (ex : Orpheme), en Languedoc Roussillon et Provence Alpes Côte d'Azur.

La concentration sur un nombre limité de pôles, notamment pour les pôles mondiaux, reflète la nécessité de concentrer les investissements, compte tenu des coûts des équipements à partager.

Les quatre premiers appels à projet et la sélection initiale de 2005 auront permis de soutenir 322 projets, représentant une dépense totale de R&D, pour l'ensemble des pôles, de 3 milliards d'euros, dont 930 M€ sur fonds publics comprenant 520 M€ du FUI.

Sur ces projets, 55 relèvent des pôles Santé/Biotech mobilisant 59,5 M€ du FUI et 39,7 M€ des collectivités locales. L'ensemble santé biotech mobilise 13 % des aides (FUI + collectivités locales), après les secteurs des TIC (49 %) et de l'énergie (17 %) (Synthèse DGE mai 2008).

³⁵ Détails dans l'annexe n° 4.

Il n'y a pas de modèle unique en Europe pour mettre en place des clusters, mais constatant que ces derniers n'ont pas toujours la masse critique pour faire face durablement à la concurrence internationale et atteindre une classe mondiale, la Commission s'engage à soutenir et conseiller les États membres dans leur politiques à l'égard des clusters, elle insiste par ailleurs sur la nécessité de créer des liens entre clusters offrant des forces complémentaires³⁶.

Menée à l'initiative de la DIACT (délégation interministérielle à l'aménagement et à la compétitivité des territoires), une première évaluation des pôles de compétitivité et des mécanismes d'aide publique a été réalisée par les cabinets BCG et CM international³⁷. Elle a conforté les pouvoirs publics dans leur décision de consolider le dispositif : soutien public de 1,5 milliard d'euros reconduit pour trois ans, mais désormais plus sélectif au profit de ceux qui ont fait leur preuve.

Le dispositif est considéré comme prometteur : montants financiers effectivement mobilisés au profit des projets d'innovation ; développement des coopérations entre acteurs ; forte croissance du nombre de projets soumis aux financeurs ; niveau d'implication important des PME ; grâce à la sélectivité des financements, le nombre élevé des pôles n'a pas entraîné une dilution massive des ressources financières.

2. Le statut de la Jeune entreprise innovante (JEI)

Cette mesure, mise en place par la loi de finances pour 2004, a pour vocation d'apporter un soutien significatif à des jeunes entreprises très actives en R&D et leur permettre ainsi de passer le cap difficile des premières années de leur développement. Ces jeunes entreprises doivent pour cela répondre aux cinq conditions suivantes : être une PME au sens de l'Union européenne, avoir moins de huit ans, avoir réalisé des dépenses de recherche représentant au moins 15 % des charges totales engagées au titre de ce même exercice ; être indépendante et réellement nouvelle.

Ces entreprises bénéficient alors d'allègements fiscaux : exonération totale des bénéfices pendant trois ans, suivie d'une exonération partielle de 50 % pendant deux ans, exonération totale d'Imposition forfaitaire annuelle (IFA), éventuellement exonération de la taxe professionnelle et de la taxe foncière sur les propriétés bâties pendant sept ans.

³⁶ Communication de la Commission au Parlement européen, au conseil, au comité économique et social européen et au comité des régions : Vers des clusters de classe mondiale dans l'Union européenne ; COM 2008 652 du 17 10 2008.

³⁷ « *Évaluation des pôles de compétitivité - synthèse du rapport d'évaluation* », BCG et COM international, juin 2008.

L'entreprise qualifiée de JEI est exonérée de cotisations sociales patronales pour les chercheurs, les techniciens, les gestionnaires de projet de recherche-développement, les juristes chargés de la protection industrielle et des accords de technologie liés au projet et les personnels chargés de tests préconcurrentiels et, sous certaines conditions, aux mandataires sociaux relevant du régime général de sécurité sociale.

Il est possible de cumuler le crédit d'impôt recherche avec les exonérations d'impôt sur les bénéfices qui sont accordées aux JEI.

Au titre de l'année 2006, selon les données recueillies par l'agence centrale des organismes de sécurité sociale (ACOSS), 1 789 établissements ont été qualifiés « Jeune entreprise innovante », soit environ 430 de plus que pour l'année 2004 (soit + 32 %), première année d'application de la mesure. Ces « Jeunes entreprises innovantes » ont bénéficié de 87,4 M€ d'exonérations de cotisations patronales de sécurité sociale correspondant à un effectif global d'environ 9 550 salariés exonérés, soit en moyenne 5 salariés sur 9.

Les investisseurs en capital dans ces sociétés sont exonérés à la sortie de l'impôt sur les plus values.

D'après France Biotech, animateur d'un lobbying intense pour la mise en place de ces dispositions, les 2/3 des entreprises de biotechnologies ont pu opter pour ce régime dès la fin 2004. Ces exonérations sont immédiatement réinvesties par les entreprises dans la recherche et développement. À la fin 2006, 76 % ont recruté du personnel de R&D (1,7 ETP en moyenne), 71 % ont engagé de nouveaux projets de R&D et 64 % ont acheté des équipements de R&D³⁸.

Le SESSI en charge d'une évaluation du dispositif³⁹, note que les entreprises concernées faisaient preuve d'un certain dynamisme avant même d'entrer dans ce dispositif (emplois, qualifications, capitalisation). Il ressort des analyses économétriques que bénéficier d'aides JEI accroîtrait la dynamique de l'emploi ainsi que celle de la masse salariale (hors charges sociales patronales). Ces effets sont d'autant plus importants que l'entreprise n'a pas accès aux dispositifs d'aides alternatifs que sont le CIR et les aides OSEO. L'impact du dispositif sur la croissance de la masse salariale découle de son double effet sur la croissance de l'emploi, d'une part, et des salaires *per capita* (hors charges sociales patronales), d'autre part, bien que ce dernier effet soit estimé de façon très imprécise à court terme.

³⁸ France Biotech - *Jeune Entreprise Innovante* (mise à jour du 05/12/06).

³⁹ *Les Quatre pages des statistiques industrielles*, n° 245 - mai 2008. Le dispositif « Jeune entreprise innovante » a dynamisé les jeunes entreprises de services de R & D Claire Lelarge.

Le dispositif JEI aurait principalement un effet visible sur l'embauche de personnel qualifié, bénéficiant d'une productivité plus élevée (chercheurs ou spécialistes), il est associé à un ralentissement très significatif des destructions de jeunes entreprises appartenant aux services de haute technologie et il aurait significativement accru la productivité des entreprises qui en bénéficient.

Grâce à l'action conjointe d'Europabio, des associations nationales européennes de biotechnologie et de France Biotech, le statut de « *Young innovative company* » (YIC) est maintenant intégré au niveau européen.

3. Le crédit d'impôt recherche

Le CIR a été mis en place en 1983 et modifié au cours des différentes lois de finances.

La réforme inscrite dans la loi des finances 2008 a supprimé la part de crédit d'impôt calculée sur l'accroissement des dépenses et augmenté le taux du crédit d'impôt appliqué sur le volume des dépenses de R&D.

Le CIR fonctionne aujourd'hui comme un dispositif par tranche : le taux de crédit a été porté à hauteur de 30 % du volume des dépenses de R&D jusqu'à 100 millions d'euros (contre 10 % initialement). Au-delà, les entreprises bénéficient d'un crédit d'impôt de 5 %, sans plafond. Le taux de la première tranche est majoré à 50 % pour les entreprises qui entrent dans le dispositif la première année et à 40 % la deuxième année.

La seule réforme du mode de calcul du CIR appliqué à ce volume de dépense de R&D se traduit par une créance fiscale estimée pour l'année 2008 de l'ordre de 3,9 milliards d'euros soit un accroissement, dû à la réforme, de 2,3 milliards. La prévision 2009 est de 4,1 milliards d'euros.

Cette réforme a été critiquée par France Biotech qui lui reproche, chiffres à l'appui⁴⁰, de déplacer le bénéfice du CIR vers les grandes entreprises et de supprimer la « prime aux entreprises vertueuses qui accroissent leurs dépenses » pénalisant des centaines de jeunes entreprises innovantes. La disparition du plafond initialement fixé à 16 M€ par an et par entreprise et le relèvement du taux de 10 à 30 % des dépenses jusqu'à 100 M€ représentent une opportunité supplémentaire pour les groupes pharmaceutiques, alors que cela se traduit par une baisse du CIR pour la majorité des PME de moins de cinq ans. L'équilibre entre la nécessaire attractivité de la France et l'incitation à la création et au développement d'entreprises innovantes ne semble pas être optimal actuellement.

⁴⁰ *Panorama 2007 2008 de l'industrie des biotechnologies en France*, France Biotech, Edition 2008.

Une règle de l'Union européenne liée à la non concurrence interdit de financer l'outil de production mais autorise les aides indirectes comme des réductions sur les charges salariales, des diminutions de fiscalité ou des aides financières à l'implantation d'une activité de R&D liée à la production. Ce cas est applicable au crédit impôt recherche qui peut être attribué dans le cadre d'activité de développement des bioprocédés. Ainsi, selon le LEEM, le crédit impôt recherche pourrait être facilement utilisable pour aider à l'implantation d'usine de bioproduction de lots commerciaux.

4. OSEO

Dans sa mission de financement et d'accompagnement des PME, OSEO exerce trois métiers complémentaires : le soutien à l'innovation ; le financement des investissements et du cycle d'exploitation ; la garantie de financements bancaires. L'intégration de l'Agence de l'innovation industrielle (AII) au sein d'OSEO, à partir de janvier 2008, doit permettre de remédier à la faiblesse actuelle du soutien aux PME innovantes et de mettre en place un guichet unique.

Les sciences de la vie sont le premier grand secteur soutenu par OSEO, (28 % du montant total des aides d'OSEO ; environ 1 000 projets pour 100 M€).

Entre 2005 et 2007, le montant total d'aides attribuées au domaine de la santé par OSEO a doublé. Le soutien s'exerce en continuité tout au long du processus depuis la phase d'identification des principes actifs, inclus la preuve de concept et couvre jusqu'aux études pré-cliniques et cliniques.

Dans le secteur pharmacie (biotechnologie ou chimie), médicament vétérinaire, cosmétologie, 311 projets ont été soutenus pour un montant total de 40,7 M€ et 286 projets pour un montant de 31,6 M€ dans le secteur des technologies médicales (imagerie, diagnostic, biomatériaux, implants...).

Le financement des projets en phase clinique a fortement augmenté (+316 % en 2007).

Par ailleurs, OSEO soutient et accompagne les jeunes entreprises innovantes du secteur (15 projets en 2007) dans le domaine de la santé et apporte une garantie du concours bancaire à hauteur de 70 % permettant 105 M€ d'engagements ; sur les 13 PME de biotechnologies cotées en France en 2007, 11 sont garanties par OSEO. Près de la moitié des projets soutenus sont issus de l'Île-de-France et de Rhône-Alpes en lien avec les pôles de compétitivité Medicen et Lyon Biopôle.

Les crédits directs d'OSEO Innovation ont été réduits à 500 M€ au budget 2009 (vs 800 M€ en 2008) et orientés vers les ETI.

5. Projets ANR⁴¹

Dans son bilan 2007 l'ANR précise que son département biologie-santé intervient par trois types de programmes :

- des programmes pluridisciplinaires qui permettent d'accroître les connaissances fondamentales en biologie ;
- des programmes qui favorisent la valorisation des recherches académiques et incitent à mener des partenariats publics privés ;
- des programmes qui encouragent le partenariat international dans le domaine biologie-santé.

Le budget annuel moyen consacré à ces objectifs est d'environ 132 M€ auxquels il faut ajouter 34 M€ alloués au secteur biologie-santé du programme non-thématique.

Le secteur biologie santé perçoit la part la plus importante des fonds attribués par l'ANR, 22,1 % devant les STIC.

Parmi les 16 programmes du département biologie santé, six concernent plus spécifiquement les biotechnologies dont les thèmes comme les modalités d'attributions, sont révélateurs des orientations de l'agence :

- biologie systémique (BIOSYS puis ANR-BBSRC-SYSBIO) pour inciter à la pluridisciplinarité entre les expérimentalistes (généralement biologistes), producteurs de données, et les théoriciens (mathématiciens, physiciens, bio-informaticiens), développeurs de modèles et de simulation ;
- émergence et maturation de projets de biotechnologie et de technologies pour la santé (EMPB puis Émergence) pour aider au financement des travaux indispensables pour établir la « preuve de concept » ;
- recherche et innovation en biotechnologie (RIB) permet de financer une collaboration entre deux entreprises sans partenariat académique, sous réserve que l'une des deux soit une PME. Bien qu'elle soit novatrice, cette approche n'est que peu suivie ;
- le programme international de recherche sur les biotechnologies (EUROTRANS-BIO - ETB) lancé dans le cadre de l'ERA-NET et financé par l'Union européenne, afin de coordonner des actions menées par les pays partenaires en faveur des PME de biotechnologie. Deux financeurs, l'ANR et OSEO Innovation participent à ces programmes. OSEO Innovation finance les entreprises françaises sélectionnées et l'ANR finance les laboratoires ;

⁴¹ Document du ministère de la Recherche (Direction générale de la recherche et de l'innovation) et site ANR.

- collection d'échantillons biologiques de la santé (CEBS) ;
- plates-formes technologiques du vivant (PFTV) qui a pour objectif de financer des projets de plates-formes labellisées RIO (Réseau inter organismes), afin de renforcer et optimiser le renouvellement d'équipement existant ; le développement de technologies et outils innovants ; la démarche qualité.

6. L'accompagnement à la création d'entreprises à potentiel de R&D

Selon une enquête de l'observatoire de la création d'entreprises à potentiel de R&D (initiative du ministère de l'Enseignement supérieur et à la recherche, 2007) 79 % des entreprises ayant répondu à l'enquête ont été accompagnées dans leur projet de création. Les premières structures d'accompagnement citées sont les incubateurs qui accompagnent 43 % des entreprises répondantes. La durée moyenne du séjour en incubateur se situe autour de 22 mois. C'est le rôle de facilitateur de l'incubateur qui est mis en avant, 55 % des répondants signalant que sans cette aide, ils auraient quand même mené à bien leur projet mais moins rapidement, mais 33 % ne l'auraient pas fait.

Parmi les répondants, 16 % ont été accompagnés par 2 structures différentes (10 % ont été accompagnés par un incubateur et une cellule de valorisation).

Le recours au concours national de création d'entreprises est largement répandu puisque 62 % des répondants ont déclaré y avoir été candidats au moins une fois. L'aide obtenue est jugée comme un facteur déterminant dans le projet de création d'entreprises puisque 55 % des entreprises concernées ont jugé que sans cette aide elles n'auraient pas fait leur projet (41 % qu'elles auraient quand même fait leur projet mais moins rapidement).

Parmi les freins à la création d'entreprises, le manque de financement est cité à 44 % comme étant le plus important, la complexité des démarches et l'inadaptation des réglementations arrivant en 2^{ème} et 3^{ème} rangs avec respectivement 21 % et 17 % des citations.

Les incubateurs dont 29 étaient en activité à fin 2006 sont répartis sur l'ensemble du territoire, un incubateur par région, sauf exception dans l'Île-de-France (3), le Nord-Pas-de-Calais (2), Provence-Alpes-Côte d'Azur (3) et Rhône-Alpes (2).

Les incubateurs sont multisectoriels avec une prédominance du secteur des sciences de la vie/biotechnologies (35 %), suivi des technologies de l'information et de la communication (32 %), des sciences de l'ingénieur (29 %) et des sciences humaines et sociales/services (4 %) ; deux incubateurs sont dédiés exclusivement aux sciences de la vie/biotechnologies (Paris Biotech en Île-de-France et Eurasanté en Nord-Pas-de-Calais).

Si les incubateurs et les fonds d'amorçage ont pu favoriser l'augmentation des créations depuis 1999, le dispositif est devenu trop complexe et peu adapté à la poursuite des objectifs premiers que sont la rapidité du transfert de technologie des laboratoires vers le marché et l'implication des acteurs privés. Le foisonnement des structures, leur cloisonnement, leur localisation parfois éloignée des pôles de recherche engendrent des niveaux d'activité insuffisants et une sélectivité insuffisante des projets⁴².

D - BIOMÉDICAMENTS ET QUESTIONS DE SOCIÉTÉ

La recherche comme la mise au point et la fabrication des biomédicaments ouvrent d'immenses perspectives de progrès pour l'humanité tout en soulevant des questions de société relatives à la protection de l'environnement, la sécurité des personnes ainsi qu'à des questions éthiques.

La thérapie génique qui soulève les questions les plus délicates (annexe 3) n'est pas traitée dans ce rapport, c'est pourquoi les développements suivants se limitent aux éléments en lien avec le biomédicament.

1. Biomédicaments et sécurité

Les dispositions prises en matière de sécurité et de protection de l'environnement font suite à la conférence d'Asilomar de 1975 organisée par un scientifique américain. Paul Berg s'appropriait à créer une bactérie cancérogène, en insérant un gène de virus dans une bactérie, inquiet des conséquences imprévisibles en cas de diffusion dans la population il décida d'interrompre son expérimentation, invita d'autres chercheurs à réfléchir aux aspects éthiques de la transgénèse et proposa un moratoire sur les expérimentations en matière de génie génétique. La conférence d'Asilomar réunie à huis clos (pour échapper aux pressions des politiques et des firmes) 150 chercheurs venus de toute la planète. Faute de consensus, ces derniers conclurent à une levée du moratoire mais avec mise en place de conditions de précaution et de sécurité renforcées.

1.1. Prévention et confinement dans les laboratoires de recherche

Les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes sont fixées par l'arrêté du 16 juillet 2007, abrogeant un précédent arrêté de 1996, et incluant tous les laboratoires où sont manipulés des échantillons susceptibles de contenir des agents pathogènes.

⁴² Rapport sur la valorisation de la recherche - Inspection générale des finances, Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche, Janvier 2007.

Les agents biologiques sont classés en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent :

- Groupe 1 : un agent biologique du groupe 1 n'est pas susceptible de provoquer une maladie chez l'homme.
- Groupe 2 : un agent biologique du groupe 2 peut provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; sa propagation dans la collectivité est improbable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.
- Groupe 3 : un agent biologique du groupe 3 peut provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ; il peut présenter un risque de propagation dans la collectivité, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.
- Groupe 4 : un agent biologique du groupe 4 provoque des maladies graves chez l'homme et constitue un danger sérieux pour les travailleurs ; il peut présenter un risque élevé de propagation dans la collectivité ; il n'existe généralement pas de prophylaxie ni de traitement efficace.

Des normes précises sont fixées pour chaque niveau de risque concernant les installations, le matériel de sécurité ainsi que les procédures. Ces dispositions vont du bon sens pour le niveau 1 (laboratoires bien conçus, installations de lavage des mains, blouses), à des dispositifs très contraignants, exceptionnels, pour le niveau 4 (unités spécialisées sécurisées, entièrement autonomes avec système de ventilation spécialisé, surveillance intégrale, sas d'entrée et de sortie, enceintes de protection biologique, combinaisons pressurisées avec circulation d'air accès réservé au personnel dûment certifié, procédures rigoureuses de stérilisation et de décontamination.

La surveillance de la bonne mise en œuvre de ces dispositifs, relève de l'AFSSAPS et de l'inspection du travail pour l'application des textes réglementaires du code du travail en rapport avec les risques biologiques. Entre autres, ces derniers insistent sur la formation et l'information du personnel et prévoient la mise en place d'un suivi médical spécifique sur 10 ans susceptible d'être prolongé jusqu'à 40 ans.

1.2. Procédures expérimentales, bonnes pratiques de laboratoire

Les principes de Bonnes pratiques de laboratoire (BPL, GLP en anglais) constituent un mode d'organisation couvrant l'ensemble des aspects organisationnels et opérationnels liés à la réalisation des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. Ils ont pour but de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires, afin que celles-ci puissent être reconnues au niveau international sans qu'il soit nécessaire de reproduire les études. Ces principes ont été élaborés en 1978 par un

groupe d'experts de l'OCDE, sur la base de la réglementation de la *Food and drug administration* américaine, définis, pour l'Union européenne, par la directive 2004/10/CE, laquelle a été transposée en droit français, en 2004 pour les médicaments à usage humain et en 2006 pour les produits cosmétiques (code de la santé publique).

En France, trois autorités réglementaires sont en charge de la vérification de la conformité des études BPL et des installations où elles sont réalisées :

- **l'Afssaps pour les essais de sécurité non cliniques réalisés sur les médicaments à usage humain et sur les produits cosmétiques ;**
- **l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) pour les produits à usage vétérinaire et les additifs alimentaires ;**
- **le Groupement interministériel des produits chimiques.**

1.3. Bonnes pratiques de fabrication (BPF, GMP en anglais)

Un système d'autorisation garantit que les médicaments autorisés ne sont produits que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé révisé régulièrement un guide des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain basé sur la directive 2003/94/CE de la Commission européenne et les articles du code de la santé publique relatifs à la fabrication des médicaments et des L.5121-5, L.5124-6.

2. Protection des personnes

Toutes les recherches réalisées avec des personnes (expérimentation clinique humaine), qu'il s'agisse de patients ou de sujets volontaires s'inscrivent dans le cadre de la loi « de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale » (dite Loi Huriet-Serusclat). Cette loi du 20 décembre 1988 affirme la légalité de la recherche et rappelle, entre autres, la primauté d'une logique de protection des personnes dans la recherche biomédicale, l'obligation d'un consentement libre et éclairé. Ce dispositif législatif et réglementaire a été modifié par la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Les nouvelles dispositions issues de cette transposition ont été introduites par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant.

Ces dispositions instituent des comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale (CCPPRB) et l'obligation de sa consultation pour tout type de recherche. En bref, tout projet de recherche biomédicale doit avoir l'avis favorable d'un CCPPRB au regard de la méthodologie décrite et des résultats attendus, des critères d'inclusion et d'exclusion des personnes susceptibles de participer à l'étude, de l'identification du promoteur, de l'investigateur principal (docteur en médecine), d'une attestation d'assurance et des formulaires d'information et de consentement éclairé.

L'utilisation des échantillons tumoraux humains à une fin médicale ou scientifique et leur conservation dans des tumorothèques ne sont possibles que si le patient a été dûment informé de cette autre fin, n'a pas exprimé son opposition et a donné un consentement exprès si un examen génétique doit être réalisé.

Le bénéfice d'un test génétique varie en fonction de la nature de la pathologie, des circonstances du diagnostic et des possibilités de prise en charge ; l'intérêt semble établi quand des mesures préventives ou thérapeutiques existent, et absent quand la valeur prédictive du test est faible et, qu'en outre, aucune prise en charge ne peut être proposée. Les questions personnelles posées par l'existence de ces tests, qu'ils soient ou non réalisés, sont complexes et difficiles à vivre : le médecin ne peut apporter qu'une approche statistique des pathologies et des risques, regard accusateur sur les parents, culpabilité vis-à-vis des enfants, projet parental remis en cause, dégradation de l'estime de soi... Pour protéger l'individu de toute stigmatisation, la loi met en avant le principe de confidentialité mais l'information génétique n'est pas personnelle, puisque d'autres membres de la famille peuvent être concernés et la famille est souvent indispensable pour participer à l'enquête génétique.

L'utilisation des cellules souches embryonnaires représente un espoir thérapeutique, moindre réactions immunologiques, totipotence (capacité à se différencier en de nombreux types de tissus). Ces cellules peuvent provenir d'embryons surnuméraires issus de procréations médicalement assistées ou d'un clonage thérapeutique. Au vu de nombreux problèmes éthiques posés par ces origines, la législation française actuelle n'en autorise pas l'emploi. Toutefois, par dérogation, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires, pour une période limitée à cinq ans, « *lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques* ». Ne peuvent être concernés que les « *embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental* » (*embryons dits « surnuméraires »*).

Ces dispositions relèvent de la loi de bioéthique du 6 août 2004, qui va être réexaminée prochainement par le Parlement sur la base de rapports élaborés par l'Agence de la biomédecine et l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (annexe 7).

3. Transgénèse

Les biomédicaments font le plus souvent appel à la transgénèse que ce soit pour leur étude ou leur production sans pour cela susciter de réactions hostiles. **Ainsi, le génie génétique ayant des buts médicaux et pharmaceutiques (fabrication de vaccins, thérapie génique, diagnostic prénatal) est-il mieux perçu que les manipulations ayant des buts alimentaires (OGM) qui suscitent plus d'oppositions.** Il faut ajouter que concernant les biomédicaments les études ou les productions sont réalisées dans des enceintes confinées sous des conditions contrôlées et que les produits sont soumis à des normes très strictes de purification et de contrôle toxicologique.

Des enquêtes Eurobaromètre sur les sciences du vivant et la biotechnologie qui sont menées tous les trois ans il ressort que les Européens s'estiment de mieux en mieux informés sur les biotechnologies et font plus confiance à la réglementation dans ce domaine. Cependant, alors qu'ils se montrent en faveur des biotechnologies médicales (rouges) et industrielles (vertes), ils sont généralement opposés aux biotechnologies agricoles (vertes), conclut le rapport. Il est donc faux, selon le rapport, de prétendre que l'opinion publique européenne est une contrainte pour l'innovation technologique et contribue au fossé technologique qui existe entre les États-Unis et le vieux continent.

4. Expérimentation animale

L'expérimentation animale est une obligation réglementaire et morale encadrée par des dispositions légales pour en limiter les aspects les plus nuisibles. La législation européenne et française découle directement d'un document élaboré par le conseil de l'Europe en 1985 (Convention STE 123) reprise dans la directive 86/609/CEE et retranscrite en droit français par le décret 2001-486 du 6 juin 2001.

Par ailleurs, deux comités nationaux permettent d'autoréguler le secteur de l'expérimentation animale : la Commission nationale pour l'expérimentation animale (CNEA) pour les aspects réglementaires et l'habilitation des centres de formation, et le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA) créé en 2005 pour les aspects éthiques. Ainsi, au-delà du cadre réglementaire, la question de l'éthique fait l'objet d'une approche de l'ensemble des parties prenantes.

Les principes retenus visent à réduire le nombre d'animaux en expérimentation, optimiser l'expérimentation dans l'optique de réduire, supprimer ou soulager l'inconfort, la douleur, la détresse ou l'angoisse subie par les animaux, remplacer les modèles animaux lorsque c'est possible par des méthodes *in vitro* ou *in silico*.

L'autorisation nominative d'expérimenter sur animaux vivants est attribuée à la personne responsable du projet scientifique. Les expériences ne peuvent être effectuées que par des personnes compétentes autorisées, ou sous leur responsabilité directe. Les expériences susceptibles d'entraîner de la douleur et incompatibles avec l'emploi d'anesthésiques ou d'analgésiques doivent être limitées au strict minimum et expressément déclarées et justifiées auprès du préfet. Le personnel travaillant avec les animaux doit être qualifié et avoir suivi une formation adaptée à son niveau de participation aux expérimentations.

Des modèles spécifiques aux biomédicaments reposent sur la création par des laboratoires hautement spécialisés de lignées d'animaux génétiquement modifiés pour reproduire une maladie. Ainsi une unité du CNRS, Transgènèse et archivage d'animaux modèles (TAAM) a pour vocation de proposer des prestations pour la création, le maintien, la conservation, le contrôle du statut sanitaire et l'analyse de modèles murins mutants et transgéniques ; de mettre à la disposition des utilisateurs ses infrastructures, ses équipements, ses compétences et savoir-faire dans un environnement adapté. Le TAAM conserve et/ou distribue actuellement 1 405 lignées de souris qui sont des mutants naturels ou induits, élevées ou conservées sous forme d'embryons congelés.

• **Charte éthique de France Biotech**

Nous sommes engagés dans la réalisation du potentiel des biotechnologies et de leurs multiples applications.

Nous sommes attachés à un dialogue raisonné avec la société, basé sur l'exposé et la diffusion claire et accessible à tous de l'ensemble des arguments scientifiques et technologiques disponibles.

Nous plaçons au premier rang de nos priorités la santé ainsi que la protection des personnes, de l'environnement et de la biodiversité dans la mise en œuvre de nos produits et technologies.

Nous respectons la confidentialité de l'information médicale, y compris la confidentialité des données génétiques personnelles, dans le respect des lois en vigueur.

Nous adhérons aux procédures de consentement éclairé du patient ou du donneur.

Nous respectons strictement toutes les réglementations nationales et la Directive européenne encadrant l'expérimentation animale.

En matière d'applications des biotechnologies végétales, nous sommes pour la liberté de la recherche dans ce domaine.

Nous nous engageons à protéger et respecter la biodiversité.

Nous sommes fermement opposés à l'usage des biotechnologies pour développer des armes de quelque nature que ce soit et notamment opposés à l'usage et la manipulation d'organismes pathogènes ou produits toxiques à des fins de destruction des humains, des cultures ou des animaux.

E - PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE ET BIOMÉDICAMENTS

1. L'évolution des réglementations sur les brevets

1.1. Les aspects généraux

La révision de la loi sur les brevets (1844) déboucha sur l'exclusion des compositions pharmaceutiques en dépit d'un débat entre Gay-Lussac voulant favoriser la création d'une industrie pharmaceutique et ses opposants craignant un monopole pour la production et la fourniture d'un bien jugé essentiel pour la population. Les médicaments ont réintégré en France le droit commun des brevets en 1968 - après une phase de brevet spécial du médicament entre 1959 et 1968. Cependant, il existe toujours une mesure de suspension de ce droit de propriété à travers la licence d'office pour raison de santé publique.

Le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire en contrepartie de la publication de l'innovation qui doit être véritablement nouvelle, impliquer une activité inventive et être susceptible d'application industrielle. La publication d'un brevet impose une description de l'invention « suffisamment » précise pour pouvoir être reproduite rendant ainsi publiques des données qui pourraient rester confidentielles et secrètes. Breveter une innovation c'est donc porter à la connaissance de tous les informations décrivant une nouveauté, sans empêcher les tiers de poursuivre des recherches expérimentales dans le domaine de l'invention.

Les inventeurs doivent être mentionnés pour toute demande de brevet. Quels que soient les déposants, l'exactitude de la liste des inventeurs déposés est très importante pour éviter tout risque juridique tel que l'annulation du titre de propriété industrielle aux États-Unis.

Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Le médicament peut bénéficier d'un « Certificat complémentaire de protection » (CCP) de 5 ans maximum afin de compenser la durée de recherche et de mise au point exceptionnellement longue avant que les autorités sanitaires n'autorisent la mise à disposition des malades d'une nouvelle molécule.

Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expiré, le médicament original peut être légalement copié. Ce médicament générique, identique à celui d'une marque, est produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI), nom chimique de la molécule relevant d'une liste établie par l'Organisation mondiale de la santé afin d'utiliser le même langage.

Après expiration du brevet, le médicament d'origine continue de se vendre sous son nom de marque dont la protection légale peut être renouvelée. L'attribution d'un nom de marque à un médicament relève des procédures usuelles, disponibilité du nom par rapport aux antériorités et examen par les organismes responsables au niveau national (Institut national de la propriété industrielle, INPI), européen (Office de l'harmonisation dans le marché intérieur, OHMI,) ou international (Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, OMPI). De plus, pour veiller à la sécurité des consommateurs, en s'assurant que les marques de médicament ne prêtent pas à confusion entre elles et n'engendrent pas d'erreurs qui pourraient entraîner un risque de santé publique, l'attribution d'un nom de marque est également soumise à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

1.2. Le cas des biomédicaments

Le système de protection du biomédicament repose essentiellement sur des principes antérieurs au changement d'approche dans les méthodes de recherche. Traditionnellement, les brevets couvrent principalement la molécule, le principe actif, la cible sur lequel il agit et la forme galénique. S'y ajoutent, pour les biomédicaments, l'identification d'un gène ou d'une protéine, le site sur lequel il est actif, les outils d'analyse y compris informatiques et les multiples vecteurs ou intermédiaires entre le gène et la cible finale. Il est également possible de breveter des protéines thérapeutiques, des vecteurs, des protocoles thérapeutiques intervenant dans les thérapies à base d'ADN, des procédés de « *drug delivery* » et des tests génétiques⁴³.

Face à ces nouveaux concepts, les évolutions juridiques restent tâtonnantes et divergentes entre différents pays, hors Europe⁴⁴.

L'accord sur les aspects des droits de la propriété intellectuelle touchant au commerce (ADPIC), prévoit que le brevet peut s'appliquer à tous les domaines, y compris le vivant (article 27.1). Il pose le principe de la possibilité de breveter le vivant, tout en prévoyant des exceptions (article 27-3b) :

- les animaux et les végétaux obtenus par des procédés « essentiellement biologiques », c'est-à-dire naturels ;
- les variétés végétales qui doivent être obligatoirement protégées, au choix, par un brevet ou par un autre type de droit, ou par les deux.

La directive communautaire 98/44/CE sur la protection juridique des inventions biotechnologiques précise que les gènes humains ne sont pas brevetables en tant que tels car leur « simple découverte » relève de la connaissance fondamentale. En revanche, l'alinéa 2 du même article ajoute qu'un gène, même humain, peut être breveté à condition d'« être isolé du corps humain », ou produit par un procédé technique en laboratoire et qu'une application industrielle de ce gène soit « concrètement exposée ».

Ce texte permet de breveter une invention biotechnologique et le gène en lien avec cette invention. Par exemple, dans le cas de la détection d'une prédisposition à certaines maladies à partir d'un test portant sur des gènes précis, l'entreprise ayant mis au point le test peut breveter à la fois l'invention, c'est-à-dire le test de détection et le gène sur lequel porte l'invention.

⁴³ Thèse de Marc-Hubert Depret, Lille, 2003 ; « *Incertitude globale, rupture paradigmatique et dynamique industrielle : un cadre d'analyse à partir du cas de l'industrie pharmaceutique face à la révolution du vivant* », Thèse de doctorat en sciences économiques, Université des sciences et technologies de Lille.

⁴⁴ Centre d'analyse stratégique, Le brevet sur le vivant est-il économiquement efficace ? *Note de veille*, février 2007 n° 44.

La transposition dans la loi française (du 6 août 2004) précise que la simple découverte d'un élément du corps humain, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables. Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet.

Un brevet ne peut donc être octroyé pour un organisme vivant préexistant ; ce n'est pas la matière biologique qui est protégée mais son application industrielle. Une application industrielle différente d'une même séquence de génome reste possible.

Pratiquement on retiendra les directives que l'INSERM donne à ses chercheurs, encadré ci-dessous.

• **Extraits guide Inventeur INSERM**

Dans le domaine des biotechnologies, on peut protéger :

Les produits : des molécules chimiques, des produits biologiques (protéines, cellules modifiées, micro-organismes, etc.), des vecteurs d'expression, des séquences régulatrices, des souches recombinantes, des milieux de culture, par exemple.

Les procédés : méthodes de purification, de préparation ou de sélection de cellules, etc.

Les applications : un produit ou un procédé connu mais utilisé pour une nouvelle application thérapeutique, par exemple.

Ne sont pas brevetables en Europe : les découvertes ainsi que les théories scientifiques, les inventions non susceptibles d'application industrielle (méthode de traitement chirurgical ou thérapeutique ou de diagnostic appliquées au corps humain ou animal), les variétés végétales ou les races animales et les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux, le corps humain, ses éléments et ses produits ainsi que la connaissance, de la structure totale ou partielle d'un gène en tant que telle, le procédé de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales... selon la directive européenne 98/44/CE.

À noter qu'en droit américain, il n'existe pas d'exclusion de la brevetabilité en ce qui concerne les méthodes de traitement médical, ni les races animales ou les variétés végétales. Une loi très récente aux États-Unis interdit la brevetabilité des embryons humains, des fœtus et de l'espèce humaine en général.

Les droits liés à un brevet n'empêchent pas l'accès aux découvertes protégées à des fins de recherche. Toutefois, des économistes et des scientifiques s'inquiètent des risques de blocage de la recherche induits par une évolution dans l'interprétation du principe de l'exemption de recherche (voir ci-dessous le cas des cellules souches « *Human genome sciences* » (HGS) sur le gène codant pour la protéine CCR5).

Pour la France, tant qu'il n'y a pas de valorisation commerciale, les chercheurs mènent les recherches qu'ils souhaitent dans leurs laboratoires. Pour les États-Unis et le nord de l'Europe, les chercheurs doivent obtenir une licence de recherche de la part du détenteur du brevet.

Si les licences de recherche devenaient obligatoires, il faudrait alors que les laboratoires en négocient quelques dizaines pour chaque programme de recherche impliquant des grappes de gène multiples. Le coût financier et administratif (organisationnel) pour un programme de recherche deviendrait alors considérable, voire rédhibitoire. À terme, on pourrait observer un ralentissement progressif de la circulation des connaissances avec une concentration des lieux de recherche, voire un certain blocage de la recherche.

1.3. Propriété exclusive et bien commun : les biomédicaments au cœur du débat

En tendance longue, on assiste au renforcement et à la diversification des droits exclusifs sur les savoirs⁴⁵, avec comme justification que cette extension et ce durcissement de la propriété intellectuelle favorisent la création et l'innovation. Seuls les principes scientifiques et les connaissances abstraites sont en principe exclus de l'appropriation privative et laissés dans le « domaine commun ».

Cependant, le phénomène a aujourd'hui atteint des proportions telles qu'il y a superposition et enchevêtrement de droits exclusifs sur des parcelles de savoirs et de technologies de plus en plus étroites, ce qui peut être à l'origine de blocages et de difficultés dans la production des connaissances et plus seulement dans leur diffusion.

Par ailleurs, certains auteurs mettent en évidence l'effacement des frontières entre l'appropriation publique et l'appropriation privée de la science qui favoriserait l'essor du marché de la science, et pas seulement de la technologie.

Enfin, le lancement sur les marchés financiers de firmes spécialisées dans des activités de recherche dites « de base » tend à se développer, avec pour activité commerciale la vente de droits de propriété exclusifs sur ces découvertes.

⁴⁵ Maurice Cassier, Benjamin Coriat, *Propriété intellectuelle, innovations et marchés*, in *Sciences et Devenir de l'Homme*, Les cahiers du Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique n° 57 et 58, 2008.

Les biotechnologies et les biomédicaments sont des domaines emblématiques de cette tension entre la protection de l'innovation et la protection de la santé humaine comme bien commun.

2. Pratiques, questions et régulation en matière de propriété intellectuelle

2.1. La gestion de la propriété intellectuelle par les entreprises : une source de valeur croissante

La gestion des actifs de propriété intellectuelle, dont les brevets font partie, relève d'une stratégie de l'entreprise comprenant l'exploitation du brevet (commercialisation du produit, licence, cessions d'actifs, création d'entreprises ou d'alliances), le suivi des mises sur le marché afin de détecter les atteintes éventuelles de concurrents, la mise en œuvre de procédures adaptées pour faire respecter ses droits, tribunaux ou recours aux arbitrages et médiations.

L'ensemble nécessite des compétences de juristes spécialisés que peuvent s'attacher les grands groupes ou organismes publics mais qui doivent être partagés pour de petites entités.

La valorisation financière de la propriété intellectuelle joue un rôle croissant comme source primaire de valeur traduisant la montée en puissance d'une économie de l'immatériel. L'évaluation financière et comptable des actifs de la propriété intellectuelle reste fragile et soumise à débat notamment en raison de la volatilité qu'elle peut introduire dans le bilan⁴⁶.

Le brevet n'est plus seulement un outil de protection juridique mais également le cœur d'un nouveau marché promis à une croissance exponentielle qui verrouillera l'accès aux technologies⁴⁷. Or 67 % des entreprises françaises déposeraient des brevets pour se protéger et 8 % seulement pour dégager des revenus.

Une pratique, venue des États-Unis, commence à apparaître en France : des start-up, récemment créées, cèdent leurs droits de propriété intellectuelle à des investisseurs afin de financer leur développement et d'élargir leurs marchés. Ce phénomène montre que la propriété intellectuelle devient un actif financier à part entière, dont on invente sans cesse de nouveaux usages. Le tout étant de savoir prendre le train en marche⁴⁸ ...

⁴⁶ R. Lallement, Centre d'Analyse Stratégique, *Note de veille* n° 111 Octobre 2008.

⁴⁷ Objectif valo n° 10 avril 2006.

⁴⁸ Objectif Valo n° 14, avril 2007.

Par ailleurs, la localisation des activités immatérielles d'une multinationale est plus difficile à cerner que celles des usines de production. La localisation juridique est influencée par les stratégies d'optimisation fiscale (localisation des droits de propriété intellectuelle en Irlande pour Pfizer). Le ratio actifs/nombre d'employés est quatre fois supérieur à la moyenne mondiale en Irlande, aux Pays-Bas ou en Suisse⁴⁹. Pour éviter ces distorsions une directive est en préparation pour établir une base fiscale consolidée au niveau européen.

2.2. Génériques et contournement des brevets

a) Aspects généraux

Face à l'expiration de leurs brevets et à l'ouverture du marché aux copies génériques, l'industrie pharmaceutique dispose d'un large éventail de stratégies : renforcement de l'image de marque ; extension de la durée légale de l'exclusivité de marché ou bien, encore, lancement d'un médicament de seconde génération. Ces stratégies sont dénoncées par l'*European generic medicine association* (EGA) car elles limiteraient la concurrence des génériques (leur impact reste difficile à apprécier). Plusieurs affaires ont mis à jour aux États-Unis un recours abusif aux procédures administratives de brevetage, permettant à des laboratoires d'obtenir une prorogation injustifiée de leur monopole légal. De même, plusieurs laboratoires ont tenté de limiter l'accès au marché, notamment par le biais d'accords de report d'entrée avec un fabricant de génériques⁵⁰.

Une association de PME du générique dénonce la prolifération du nombre de brevets entourant un médicament, passé de 1 à 50 en dix ans, ainsi que la multiplication de procédures judiciaires, coûteuses et suspensives, intentées par les titulaires du médicament princeps⁵¹.

De leur côté, les « génériqueurs » contribuent également au contournement des brevets par des politiques de plus en plus agressives vis-à-vis des molécules dont les brevets arrivent à expiration, incluant des lancements « à risque », c'est-à-dire avant même la fin de la protection brevetaire.

La Commission européenne a lancé une enquête le 15 janvier 2008 en déclarant posséder des éléments indiquant « *des pratiques qui pourraient servir non à protéger l'innovation mais à empêcher la concurrence, ... procédures contentieuses qui pourraient avoir un caractère abusif, ainsi que d'accords susceptibles d'avoir un caractère collusoire* ».

⁴⁹ *Alternatives économiques*, Christian Chavagneux. Les multinationales adorent les paradis fiscaux n° 272, septembre 2008.

⁵⁰ *Concurrences* n° 1-2006 - pp. 47-62.

⁵¹ Henri de Lestapis, *La volonté des PME*, mars 2008.

b) Les biosimilaires

Les médicaments génériques sont des copies légales de médicaments princeps d'origine chimique. À la différence des molécules chimiques qui peuvent être facilement reproduites à l'identique, les produits biologiques sont beaucoup plus complexes et peuvent présenter de légères différences en fonction de leur préparation, différences qui peuvent interférer avec l'activité prévue, déclencher des processus non souhaités ou susciter des réactions immunogènes.

Pour tenir compte de ces particularités, l'Union européenne a retenu le terme « biosimilaire » pour ces produits définis comme des « *nouvelles versions similaires au produit biologique de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité* ». L'autorisation est régie par la directive 2004/27/CE, en vigueur depuis novembre 2005, qui prévoit une période de protection des données jusqu'à 11 ans à partir de l'autorisation de la spécialité de référence ainsi que l'obligation de valider la biosimilarité par des essais cliniques, phase I et III, avec un nombre réduit de patients. Les coûts des essais cliniques pour les biosimilaires sont alors réduits de 20 à 25 % mais représentent toutefois un investissement beaucoup plus important que pour les génériques chimiques.

Des lignes directrices scientifiques plus précises ont été élaborées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur les divers aspects de qualité pré-clinique et clinique spécifiques aux biosimilaires.

Aux États-Unis, la réglementation de la FDA évolue plus lentement qu'en Europe et ralentit le recours à des biosimilaires. Les lois existantes ne suffisent pas à encadrer la problématique des biosimilaires et le débat persiste entre l'industrie pharmaceutique et les génériqueurs.

L'OMS travaille actuellement pour définir une « Dénomination commune internationale ». Mais, à la différence des génériques et compte tenu des effets potentiels dus à des différences mineures dans les processus de fabrication, le pharmacien ne saurait avoir la liberté de substitution pour les biosimilaires.

Les biosimilaires développés sont principalement des facteurs de croissance et des hormones comme l'érythropoïétine, le facteur de croissance des granulocytes, l'hormone de croissance (somatropine), l'insuline et certaines cytokines. Les brevets d'une vingtaine de biomédicaments vont arriver à échéance dans les prochaines années, d'où l'intérêt suscité chez les industriels.

2.3. Prolifération et qualité des brevets

Le nombre de brevets est considéré, indépendamment de leur qualité, comme l'un des meilleurs indicateurs de performance en matière d'innovation technologique ; la comparaison se faisant sur la base des brevets « triadiques » déposés auprès des offices européen (OEB), américain (USPTO) et japonais (JPO).

Toutefois, on considère que la qualité des brevets délivrés aux États-Unis a baissé depuis un quart de siècle du fait de l'attitude de l'office américain et des tribunaux. La pratique considérée comme plus stricte en Europe serait en voie d'alignement.

Selon un rapport de l'OEB, la complexité des demandes de brevet s'est accrue, le nombre moyen de revendications par brevet a doublé et la part relative des revendications douteuses tend à s'accroître. Cette évolution augmente les délais nécessaires pour l'obtention d'un brevet qui deviennent trop longs par rapport au cycle de vie des produits concernés. Plus encore, des brevets de mauvaise qualité entraînent des coûts supplémentaires en matière de litiges, érigent des barrières injustifiées à l'entrée des marchés concernés, notamment pour les PME et, au total, augmentent le prix des produits sans fournir en contrepartie d'effet bénéfique sur la société dans son ensemble.

Ce nouveau comportement des déposants en matière de brevets relèverait d'une « course aux armements », consistant à accumuler des brevets pour s'en servir de monnaie d'échange. Cette évolution problématique risque de faire prévaloir la quantité des brevets sur leur qualité. Pour R. Lallement⁵², 28,2 % des brevets ont pour objet de bloquer les concurrents dans la chimie pharmaceutique, 22,3 % sont des brevets dormants et 37,9 % sont utilisés en interne⁵³.

Différents rapports proposent en conséquence de réorganiser le système européen des brevets, de façon à ce que la qualité des brevets prime sur leur quantité. Une telle réforme impliquerait de repenser la structure de gouvernance et d'incitation de l'OEB, (mode de financement, composition de son conseil d'administration, droits des examinateurs, redevances dissuasives en fonction du nombre de revendications).

L'enjeu des débats et réflexions en cours sur le brevet communautaire, brevet unique juridiquement valable dans toute l'Union européenne, dépasse donc la question des coûts de traduction et doit viser l'amélioration de la qualité pour sécuriser les brevets et limiter les risques de contestations.

2.4. Les contrefaçons

Au-delà de la perte économique qu'elle représente pour les détenteurs des brevets, la contrefaçon de médicament présente des risques majeurs pour la santé publique du fait de l'absence ou bien du sous-dosage du principe actif voire de la présence de substances toxiques. **L'OMS estime qu'à l'échelle mondiale environ 10 % des médicaments sont contrefaits, proportion qui peut atteindre 70 et 80 % dans certaines parties du monde. Si, pour l'instant, aucun cas n'a été détecté en France dans le circuit de distribution officiel, la contrefaçon est désormais visible à nos frontières et la vente par Internet fait peser une menace en l'absence de garanties sur la provenance, les**

⁵² Centre d'analyse stratégique ; *Note de veille* n° 81 -12/11/2007).

⁵³ Guiri et al 2006 cité par R Lallement dans *Horizon stratégiques*, n° 7, janvier-mars 2008.

fabricants, et leur contenu alors que ces ventes illégales sur le net ne font l'objet d'aucun contrôle.

2.5. Protection abusive ?

La société américaine Myriad Genetics a breveté deux gènes de prédisposition au cancer du sein ainsi que le test de leur dépistage correspondant, elle fait valoir son droit à l'exclusivité sur tout test impliquant les deux gènes. Il en résulte des conflits dont un avec les responsables sanitaires du Canada (qui ont refusé de payer 2 800 \$ par test à Myriad Genetics, comparés à un coût de 300 \$ au Canada.) et l'autre depuis 2001 avec l'Institut Curie qui a mis au point un test plus fiable et moins coûteux.

La société américaine « Human genome sciences » (HGS) a obtenu un brevet sur le gène codant pour la protéine CCR5, sans revendiquer d'objectif en matière de diagnostic ou de thérapie alors que d'autres chercheurs du NIH ont eux établi que la protéine CCR5 fonctionnait comme un récepteur pour la pénétration dans les cellules du corps humain du virus HIV et mis un médicament au point sur ces bases. HGS a imposé le paiement de droits aux chercheurs du NIH pour l'exploitation de leur découverte et s'attribue ainsi une fraction des profits réalisés sur la vente du médicament alors mis au point.

3. Les réglementations de la propriété intellectuelle et les évolutions

Des réflexions sont menées, à différents niveaux et dans des directions diverses, afin de répondre aux questions soulevées précédemment et de limiter les incidents juridiques internationaux.

3.1. Coopération réciproque des trois grands offices

Les offices de brevet de l'Europe (OEB), des États-Unis (USPTO) et du Japon (OJB), qui concentrent deux tiers des brevets délivrés se sont engagés dans une coopération réciproque à la base des convergences existant dans les décisions de ces trois offices en matière de brevetabilité du vivant. Une évolution du droit du brevet sur le vivant pourrait se faire par l'inscription dans les règles du droit international de mesures précisant et restreignant les règles d'attribution d'un brevet dans le cadre d'enceintes internationales comme l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI) ou l'OMC.

3.2. Le « Patent pool »

Il résulte de la mise en commun, par plusieurs entreprises de différents brevets relatifs à une même technologie. Chaque utilisateur du pool de brevet verse une redevance, par exemple en fonction du chiffre d'affaires, charge au gestionnaire du pool de reverser aux entreprises ayant partagé leur brevet. Le patent pool permet d'atteindre de très nombreux licenciés qu'il aurait été difficile ou trop coûteux de joindre autrement. Il permet également d'éviter les conflits entre membres ainsi qu'une large diffusion accélérée de la technologie concernée. Il est particulièrement adapté pour les petites structures.

Peu de pools de brevet ont vu le jour dans le secteur des biotechnologies, mais la question ressurgit à propos de l'accès aux traitements du SIDA, du « SRAS » et aussi quant à la gestion des droits sur les technologies clés des cellules souches⁵⁴.

Plusieurs grands instituts de recherche européens, tels le CNRS, l'INRA, le CIRAD et le Max Planck Institut ont décidé de s'associer pour protéger leurs connaissances, chacun des cocontractants mettant son invention à la disposition des autres pour faciliter l'accès aux technologies brevetées.

3.3. Les licences obligatoires, un dispositif humanitaire

Enfin, il faut mentionner un dispositif de régulation à des fins humanitaires qui s'applique à l'ensemble des médicaments, le recours aux licences obligatoires, voire aux licences d'office. L'accord international sur les ADPIC permet, en cas d'urgence sanitaire, de recourir à une licence obligatoire afin de fabriquer un médicament sans le consentement du propriétaire de la licence si ce dernier refuse d'en abaisser le prix à un niveau accessible par le pays concerné. Charge alors à l'entreprise de verser une compensation « normale » à l'entreprise propriétaire pour l'utilisation de ce brevet. De plus, la limitation aux exportations de produits sous licence obligatoire, fabriqués par des pays en développement, a été supprimée vers les pays les moins avancés faisant l'objet d'une nécessité sanitaire.

Toutefois, l'esprit de l'accord d'août 2003 a été contrarié de diverses façons. Premièrement, la reconnaissance des génériques doit se faire par approbation de l'Organisation mondiale de la santé. Or, ces reconnaissances se font souvent de façon tardive, et quelques décisions de retrait d'autorisation ont été un peu suspectes peu après Doha. Par ailleurs, les accords de libre-échange bilatéraux et régionaux, souvent beaucoup plus restrictifs que ne le sont les accords de l'OMC, prévoient, imposent parfois, des restrictions à l'application du régime de la licence obligatoire en échange de contreparties, par exemple l'accès au marché agricole américain. À titre d'exemple, la clause sur l'exclusivité des données incluse dans l'accord États-Unis/Pérou multiplie par deux le prix des médicaments concernés. La Colombie prévoit que l'accord passé avec les États-Unis entraînera une perte de 71 % sur le marché de ses génériques. Une commission spéciale de l'OMS a recommandé l'exclusion de telles clauses des accords d'échange⁵⁵.

⁵⁴ *Patent-pool et transfert des bio/technologies: le cas des cellules souches*, Nathalie Fortin Université de Paris II Panthéon-Assas, 2007.

⁵⁵ *Les syndicats et les accords bilatéraux*, Confédération Syndicale Internationale, janvier 2008

F - LES ÉTUDES CLINIQUES POUR LES BIOMÉDICAMENTS

L'évaluation de la tolérance préclinique (chez l'animal) est difficile avec la plupart des biomédicaments car ces molécules sont construites spécifiquement pour neutraliser une cible « humaine ». La conception de la phase I et des autres phases de développement doit donc être repensée en multipliant des études immunologiques complémentaires durant les phases précliniques et lors du développement clinique. Il reste nécessaire de réaliser des études complémentaires après la première AMM afin de mieux connaître la place du médicament dans la thérapeutique et ses modalités de prescription. Ces particularités imposent une information constante des prescripteurs pour un meilleur suivi individuel des patients.

Par ailleurs, la cinétique observée pour les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion est très variable selon les individus générant des différences de réponse entre patients.

La seconde caractéristique des études cliniques sur les biomédicaments concerne leur grande spécificité tant au regard d'un mécanisme particulier d'une pathologie que des caractéristiques personnelles des malades. Les populations entrant dans une étude devraient être ciblées à partir de leurs caractéristiques génétiques ce qui, pour certaines affections, peu rendre difficile la constitution d'échantillons importants. Cette approche, qui ressemble à celle développée pour les maladies rares avec un recrutement de volontaires dans le milieu familial ou via des associations de malades, pourrait influencer sur la localisation des études cliniques.

L'observation médicale, en particulier dans le cadre des études cliniques, peut conduire à identifier une question née de la réaction particulière d'une population de patients pour laquelle l'état des connaissances biologiques n'apporte pas de réponse. Les cliniciens et les biostatisticiens reviendront vers les chercheurs pour leur soumettre ces nouvelles problématiques : pourquoi certains patients ne répondent-ils pas au traitement ? Comment augmenter le pourcentage de bons répondeurs ? Comment augmenter l'efficacité du produit testé ?

Le dialogue entre clinicien et chercheur, initié par ces questions va impulser une recherche cognitive qui pourra ultérieurement bénéficier en retour au patient.

Cette approche, dite translationnelle, conduit à regrouper et faire coopérer des spécialistes de toutes les étapes du processus - de l'éprouvette au lit d'hôpital - en veillant à ce que l'information circule dans les deux sens : du fondamental vers l'appliqué et de l'appliqué au fondamental, afin de créer un maximum de synergies.

Cette recherche doit se développer à proximité du patient, afin de permettre un flux bidirectionnel des connaissances de la recherche cognitive vers son application au patient et des observations faites chez le malade vers la recherche cognitive.

G - LA BIOPRODUCTION

1. Le process générique de production

Pour l'essentiel, la préparation de biomédicaments issus de procédés biotechnologiques concerne la production de protéines recombinantes par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique.

Après avoir identifié et isolé un gène codant pour une protéine particulière, ce gène est inséré dans un vecteur (en général un plasmide) et la molécule d'ADN composite obtenue (vecteur + gène d'intérêt) est ensuite introduite dans les cellules d'un organisme hétérologue afin que celui-ci synthétise la protéine recherchée.

La production repose sur la culture de ces cellules généralement en fermenteur (en ce qui concerne les bactéries, levures et cellules de mammifères), afin de produire les volumes de protéine nécessaires. Les cellules génétiquement modifiées sont d'abord multipliées dans de petits bioréacteurs puis transvasées plusieurs fois dans des fermenteurs de volume croissant. Cette production se fait parfois sur des organismes entiers végétaux ou animaux.

Une fois synthétisée, la protéine souhaitée est séparée du reste du matériel cellulaire et de la solution nutritive, soit directement par centrifugation ou filtration puis purification si la protéine est sécrétée dans le milieu, soit après avoir brisé la paroi cellulaire lorsque la protéine demeure dans la cellule.

Il s'ensuit des essais biochimiques et immunologiques (contrôle qualité) permettant de contrôler la pureté de la protéine obtenue et son activité.

2. Les différents systèmes de production utilisés : diversité des types de cultures

Le choix d'un système de production découle de la nature du produit à obtenir et d'un arbitrage entre les avantages et inconvénients de chaque système.

2.1. 60 % des biomédicaments sont produits à partir de cellules animales

Il s'agit principalement des cellules CHO (*Chinese hamster ovary*), qui se prêtent très bien à la culture de masse en bioréacteur qui sont capables de synthétiser des protéines complexes de poids moléculaire élevé. Couplés à certains vecteurs d'expression (BPV - Bovine papilloma virus -, SV40...) ces systèmes permettent d'introduire et de faire exprimer des gènes humains. Ce système a des rendements faibles (de l'ordre de 10 milligrammes par litre au maximum), les cellules CHO s'avèrent fragiles et leur culture est onéreuse.

2.2. 30 % des biomédicaments sont produits à partir de bactéries ou levures

La bactérie « *Escherichia coli* » reste encore le premier hôte utilisé pour la fabrication de protéines recombinantes car sa génétique est très bien connue, elle se prête très bien à la culture de masse en fermenteur avec un taux d'expression élevé (jusqu'à plusieurs grammes par litre). Toutefois, les rendements sont pénalisés par la difficulté à extraire les protéines produites. De plus ce système présente un risque de présence d'endotoxines dans les protéines purifiées. La levure de boulanger, « *Saccharomyces cerevisiae* », utilisée depuis des millénaires dans l'alimentation humaine dispose également d'un matériel génétique simple, capable de fabriquer des protéines complexes et de réaliser des modifications post-traductionnelles (glycosylations simples, carboxylations, acylations...) souvent indispensables pour la compatibilité du biomédicament. Ce système fonctionne bien pour des petits polypeptides comme l'insuline, mais beaucoup moins bien pour de grosses protéines.

2.3. Les autres voies

D'autres systèmes de production, c'est-à-dire d'autres couples hôtes-vecteurs, se développent afin d'obtenir des capacités de sécrétion supérieures et font appel à d'autres bactéries, levures, champignons filamenteux, cellules d'insectes voire larves de vers à soie. Les objectifs de ces recherches visent à augmenter la productivité de l'ensemble pour en réduire les coûts.

D'autres voies consistent à utiliser des organismes entiers, plantes et animaux vivants transgéniques, en tant que système de production de protéines recombinantes. Environ 10 % des biomédicaments sont produits par cette voie.

La mise au point de plantes transgéniques à partir de végétaux comme le tabac, le colza ou encore la pomme de terre, permet de produire différentes variétés de protéines recombinantes précieuses : interféron, interleukine, facteur VIII de la coagulation, hirudine. Toutefois, les rendements sont faibles (1kg de protéine par hectare), l'extraction et la purification complexes. Les plantes transgéniques pourraient représenter un moyen de production moins coûteux que le bioréacteur si ces cultures pouvaient se faire en plein champ. Bien que la législation le permette, le contexte peu favorable à la culture d'OGM, a conduit la société Meristem Therapeutics à poursuivre ses essais hors de France et ne développer que des cultures sous serre.

Les animaux transgéniques peuvent être utilisés afin de produire des protéines hétérologues : production de facteur de la coagulation dans le lait de brebis, lactoferrine humaine obtenue dans le lait de vache, hormone de croissance humaine dans le lait de souris, hémoglobine humaine produite dans le sang du porc... Toutefois, cette approche nécessite des investissements lourds pour des marchés a priori très restreints.

Une antithrombine humaine (principe actif qui prévient la formation de caillots sanguins, administré aux patients qui souffrent d'un déficit héréditaire) produit par une chèvre génétiquement modifiée a été homologuée en Europe à l'été 2006 ; la production annuelle d'une chèvre remplace plusieurs milliers de donneurs.

3. Production de lots cliniques et production de lots commerciaux

La production de biomédicaments s'organise différemment selon que les produits sont destinés aux phases d'études cliniques, faibles volumes disponibles rapidement ou à la fabrication de lots commerciaux.

3.1. La production de lots cliniques

Pour mener les premières études de phase I et II il faut disposer, rapidement, de quelques grammes de produits répondant à des normes de sécurité très strictes et conditionnés pour un usage direct. Il existe en Europe des capacités suffisantes pour la bioproduction de lots cliniques. Toutefois les délais actuels, autour d'un an d'attente, sont trop longs pour une start-up.

Des ensembles de plus grande capacité, 3 000 litres, sont nécessaires pour la production des lots testés en phase III. La segmentation des lieux de production en fonction des volumes nécessaires pose question aux entreprises car elle entraîne la multiplication des interlocuteurs au cours du processus de mise au point puis de commercialisation du médicament. La production de lots cliniques puis commerciaux avec le même partenaire, serait un élément attractif pour l'industriel.

3.2. La bioproduction industrielle

Toute grande installation destinée à la production d'agents biopharmaceutiques est pratiquement unique et nécessite de longues mises au point avant de trouver les bons réglages pour le produit biopharmaceutique concerné. Toute modification du flux de production se répercute sur la quantité et parfois la qualité finalement produite. Il existe par exemple une différence en fonction des substrats nutritifs sur lesquels se développent les cellules ; « Le processus fait le produit ». En mai 2008, Genzyme a dû soumettre une nouvelle *Biologics licence application* (BLA) à la FDA pour commercialiser un produit suite au déménagement de sa chaîne de production qui avait entraîné une légère différence de structure d'un sucre dans la molécule bien que le médicament soit le même.

La décision d'investir dans la construction d'une usine de bioproduction de lots commerciaux doit se prendre longtemps avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, au début du développement clinique du futur biomédicament, puisqu'il faut entre 4 à 6 ans, de la prise de décision à l'obtention de toutes les autorisations des autorités réglementaires (AFSSAPS, EMEA, FDA). Une prise de décision précoce dans le processus de développement permet de prendre en compte toutes les options de process de bioproduction.

La vitesse d'accès à des capacités de bioproduction est une des raisons pour lesquelles la plupart des entreprises du médicament choisissent d'externaliser leur bioproduction pour les phases cliniques I et II⁵⁶.

4. Les enjeux de la production de biomédicaments

4.1. Une activité dont la nature est proche de la R&D

La bioproduction de lots commerciaux, contrairement à la production chimique, demande des compétences spécifiques et un niveau élevé de qualification, et ce d'autant plus qu'au démarrage d'une production les bioprocédés ne sont pas matures et nécessitent un lien fort avec la R&D.

4.2. La question de la reproductibilité

Un autre point important lié aux caractéristiques intrinsèques des biomédicaments est la reproductibilité de la bioproduction d'une usine à l'autre : d'où une volonté marquée des laboratoires pharmaceutiques et biopharmaceutiques de regrouper les activités de R&D, de bioproduction de lots cliniques et de bioproduction de lots commerciaux afin de minimiser ces variations au cours de la production des biomédicaments. Un autre moyen consiste à étendre des sites de bioproduction de lots commerciaux ou de lots cliniques plutôt que de créer de nouveaux sites.

C'est, entre autres, pour cette question de reproductibilité des fabrications que les médicaments bioéquivalents nécessitent des essais complémentaires et des procédures spécifiques d'accréditation des installations dans lesquelles ils seront produits

⁵⁶ Enquête études cliniques 2008 *Place de la France dans la recherche clinique internationale*
<http://www.leem.org/dossier/102/enquete-etudes-cliniques-2008-1311.htm>.

4.3. La question de l'anticipation

Les délais de conception sont importants, de l'ordre de 6 à 9 ans au total, qui comprennent :

- la mise au point des systèmes d'expression ;
- la mise au point des procédés de production : technologies de production (fermentation, filtration, ultrafiltration) ; optimisation des procédés ; transposition d'échelle de production ;
- la mise au point de procédés de formulation et de délivrance.

L'importance des délais est à mettre en relation avec les coûts à engager en termes d'investissement.

4.4. La question des coûts d'exploitation

La bioproduction de lots commerciaux nécessite des investissements élevés, de l'ordre de 250 à 400 M€ répartis sur 4 à 5 ans pour une unité de 50 000 litres, avec la nécessité d'une forte anticipation pour des produits dont l'avenir commercial n'est pas certain. Les coûts de fonctionnement sont également importants, compris entre 80 et 120 M€ (250 emplois environ pour une unité de 50 000 litres). La rentabilité de l'investissement est largement conditionnée par le taux d'utilisation des capacités. La réduction des montants à investir dépend pour une part importante des gains de productivité (amélioration des systèmes et des rendements d'expression).

4.5. La question de la productivité

En raison de la délicatesse de ces différentes étapes, le rendement des productions est généralement faible, quelques centaines de grammes du principe actif purifié dans un fermenteur de 10 000 litres. Les opérations sont longues, plusieurs semaines pour la production et la purification, à quoi il faut ajouter les semaines durant lesquelles on contrôle la sécurité d'emploi du principe actif ; l'homologation d'un produit nécessite une pureté à 99,90 %.

Pour donner un ordre de grandeur très approximatif on retiendra qu'un fermenteur de 10 000 litres permet de produire, selon les produits et les protocoles, de quoi traiter entre 20 et 200 patients durant un an.

En cas d'incident ou de développement d'impuretés, tout le contenu du fermenteur doit être éliminé. À la perte sèche (qui peut atteindre 1 million d'euros pour certains produits) il faut ajouter l'arrêt de toute l'installation, qui doit être décontaminée pour éliminer les intrus. Ces caractéristiques de la bioproduction en font l'un des facteurs du coût élevé des biomédicaments : d'où l'importance des recherches conduites afin d'améliorer la recherche de nouveaux process innovants, sur la productivité des cellules utilisées, l'amélioration de la purification (50 % de perte aujourd'hui) pour faire baisser les prix des biomédicaments.

4.6. Réduire la durée des cycles de production

Le cycle de production dure environ 3 mois selon un processus cumulatif allant de la décongélation des cellules jusqu'à la purification du produit + 3 semaines de « mise à blanc » de l'installation avant de produire une nouvelle ligne.

Une voie pour réduire les délais consiste à mettre au point un bioréacteur à usage unique comme il en existe déjà en pochettes jetables pour les petites quantités expérimentales. Il faudrait pour cela stimuler des recherches auprès des fournisseurs de ce type de matériels.

5. État des lieux actuel des capacités de bioproduction dans le monde⁵⁷

5.1. Les différents types d'acteurs dans la bioproduction

Les bioproductions sont assurées par des acteurs de types très différents, comme le présente le schéma suivant.

⁵⁷ *Bioproduction 2008, État des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France ; rapport LEEM Genopole.*

- Les sociétés de production à façon (*Contract manufacturing organization* CMOs) pour les produits biopharmaceutiques dont le chiffre d'affaires s'est élevé en 2007 à 2,4Mds\$, avec un taux de croissance de 14 %. Le même taux de croissance est prévu pour 2008 du fait des processus de restructuration des laboratoires pharmaceutiques qui cherchent à réduire leur coût en sous-traitant leur bioproduction de lots commerciaux. Les différents laboratoires pharmaceutiques externalisant déjà une partie de leur bioproduction sont AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Pasteur, Pfizer. De ce fait, il existe aujourd'hui un clivage entre les laboratoires biopharmaceutiques, disposant de leurs propres capacités de bioproduction et les sociétés de biotechnologie de taille plus réduite qui n'en disposent pas et passent donc par des CMOs tels que Boehringer-Ingelheim, DioSynth, Lonza et DSM qui sont parmi les leaders mondiaux.

5.2. Une suprématie nord-américaine essentiellement liée à une taille moyenne bien plus élevée

Avec un nombre d'entreprises légèrement inférieur par rapport à l'Europe (33 % du total mondial vs 37 % pour l'Europe), les États-Unis emploient près de 4 fois plus de salariés dans la bioproduction (75 % des effectifs mondiaux vs 20 % pour l'Europe). Ceci provient pour l'essentiel d'un degré de maturité bien plus avancé des firmes américaines.

La cartographie des unités de production de lots commerciaux met en évidence la spécificité américaine de forte concentration géographique sur quatre zones :

- la Californie qui est un « biocluster » historique ;
- la Caroline du Nord (Research Triangle Park) rendue attractive par de fortes aides à l'implantation octroyées par l'État de Caroline du Nord ;
- le Massachusetts qui doit son attractivité à son important vivier universitaire ;
- Porto-Rico qui tend à devenir un pôle de production à grande échelle de biomédicaments blockbusters (tout comme il l'est pour les médicaments classiques).

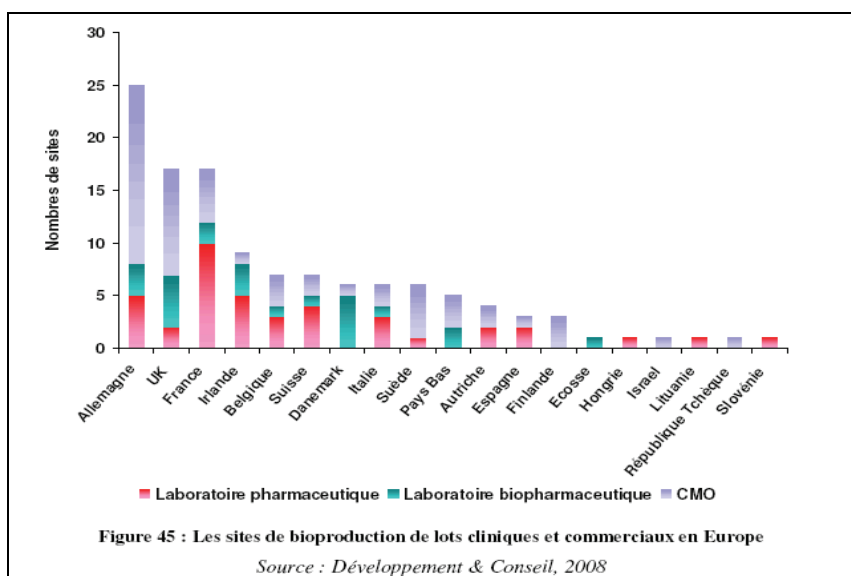
5.3. Les bases de développement de bioproduction en Asie

En Asie, les implantations de productions de vaccins destinés à la zone asiatique (GSK, Novartis, Sanofi-Pasteur) ont créé une base de développement des bioproductions que certains pays (Malaisie, Corée du Sud notamment encouragent fortement :

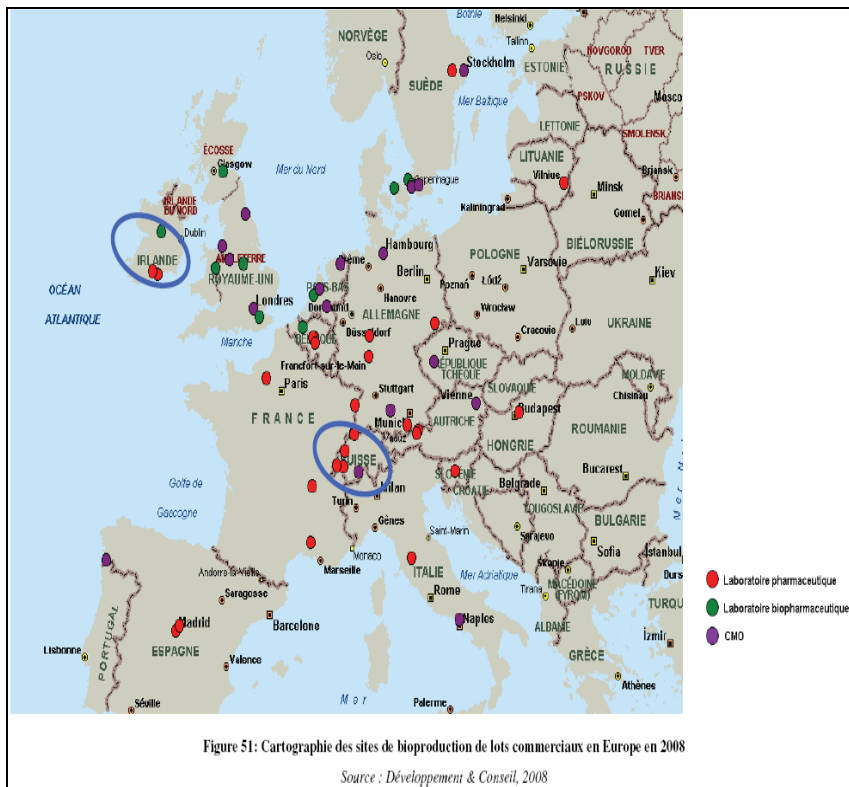
- en Malaisie la CMO Alpha Biologics a été créée en 2003 avec un important support du gouvernement ;
- en Corée du Sud, la CMO Celtrion s'est fortement développée depuis 2004 et est devenue un des leaders mondiaux de la bioproduction à façon.

5.4. Capacités en Europe

La répartition des bioproductions en Europe : le fort développement des CMO's donne à l'Allemagne et au Royaume-Uni un avantage certain (en nombre de sites) alors que la France maintient son rang grâce à la forte implantation des laboratoires pharmaceutiques.



En Europe, la concentration géographique est beaucoup moins marquée, même si la Suisse (berceau historique de groupes pharmaceutiques précocement engagés dans les biotechs avec Roche, Novartis et une puissante CMO de bioproduction, Lonza Biotech) et l'Irlande (fiscalement attractive) apparaissent comme plus richement dotées.



- En Europe, contrairement aux États-Unis où les CMO et les laboratoires biopharmaceutiques sont très nombreux, les bioproductions sont surtout le fait des laboratoires pharmaceutiques :
 - sur les 60 sites de production de lots commerciaux, 22 appartiennent à des entreprises américaines ;
 - la domination des groupes européens sur le marché mondial des vaccins (GSK, Novartis et Sanofi-Pasteur notamment) fait que la production de vaccins est beaucoup plus développée en Europe (14 sites sur 60) qu'aux États-Unis (7 sites sur 97) ;
 - les laboratoires biopharmaceutiques américains y développent des capacités en vue de s'implanter commercialement, mais on observe un certain ralentissement au profit de l'Asie.

5.5. Les capacités en France

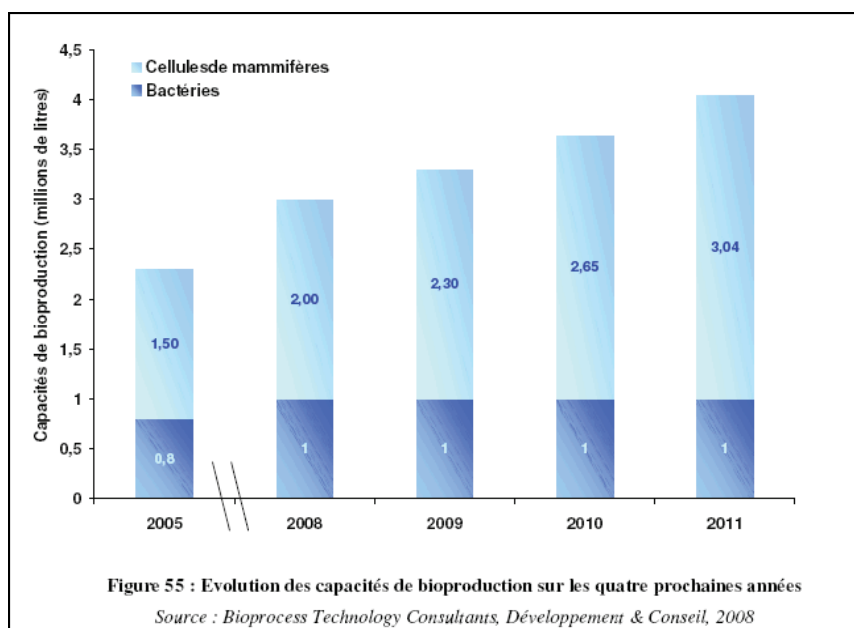
Sept sites français ont des capacités de bioproduction de lots cliniques : Merck Serono, Transgène, Protein'eXpert, Vivalis, MAbgène, Genopole® et InvivoGen Therapeutics.

Le projet Genopole 2010 est d'offrir des capacités de production dans les trois techniques : cellules animales, levures, bactéries (actuellement il n'y a qu'un acteur en France : Protéine expert mais avec une capacité de 100 litres seulement), génie végétal sans manipulation. Ce projet nécessite de mobiliser 10 à 50 M€ sur 5 ans et de recruter des équipes dans un contexte de déficit de compétences et de formation. Cette installation s'est fixée comme objectif de répondre en 6 mois, une fois que les schémas de production auront été mis au point sur des pilotes. De plus, cette installation est la seule en France à pouvoir produire deux molécules en simultanée. Est également à l'étude la production d'enzymes au delà de la pharmacie (cosmétique notamment).

Les capacités de productions industrielles sont localisées sur 5 sites : 2 Sanofi Pasteur pour les vaccins, 1 Sanofi Aventis pour la production d'enzyme, 1 Elli Lilly et 1 site Novartis.

5.6. La forte croissance anticipée des capacités de bioproduction

À l'horizon 2011, les capacités de productions mondiales sur cellules de mammifères, associées aux nouveaux biomédicaments devraient augmenter de 52 %.



- Les projets en cours représentent un total mondial de 1 million de litres de capacité supplémentaires pour un investissement de 10 milliards de dollars.
- Géographiquement, ces investissements se feront à part quasi-égales entre États-Unis, Europe et Asie, avec une très forte proportion de nouveaux sites en Asie.



- 16 projets en Europe

Ils se décomposent principalement en projets de construction (7) et d'extension de sites de bioproduction (7).

On doit également noter plusieurs projets de reconversion de sites classiques en sites de bioproduction (2) : reconversion du site pharmaceutique de Vitry de Sanofi Aventis pour la production de lots cliniques des anticorps monoclonaux ; reconversion du site de Neuville-sur-Saône de Sanofi Aventis dans la production de vaccins recombinants.

Les reconversions représentent une opportunité pour la France qui est aujourd'hui le premier producteur européen et quatrième marché mondial de médicaments.

H - LA GALÉNIQUE

Un principe actif ne peut devenir médicament que s'il est présenté sous une forme stable dont l'administration est compatible avec la maladie et le malade (i.e. Pédiatrie), à quoi répondent, partiellement, les formes classiques de voies d'administration, orales pour les formes solides (poudre gélule, cachets) ou liquide (milieux de solubilisation, suspension...), injections, inhalations.

La pharmacogénétique permet de prendre en compte les particularités individuelles de chaque malade en termes d'assimilation des médicaments, de cinétique, de métabolisation ou d'activité impose des adaptations particulières de forme ou de posologie.

Les biomédicaments, souvent des protéines, ne sont pas absorbés par voie orale et sont dégradés dans le tractus gastro-intestinal et leur poids moléculaire élevé les rend incompatibles avec une absorption digestive. Les cibles thérapeutiques de ces nouveaux médicaments se trouvent fréquemment à l'intérieur des cellules alors que nombre de molécules actives n'y pénètrent pas. Enfin, en l'absence de ciblage spécifique d'une molécule biologiquement active, il faut imprégner l'ensemble de l'organisme avec des concentrations qui peuvent entraîner des effets secondaires toxiques. Pour résoudre ces problèmes, les recherches en galénique portent sur de nouvelles voies d'administration (nasales et pulmonaires souvent évoquées). D'autres pistes s'appuient sur les nanotechnologies pour encapsuler les molécules actives dans des liposomes afin de les protéger, les adresser vers des compartiments intracellulaires spécifiques, voire, avec les vecteurs dits de troisième génération les aider à franchir la barrière hémato-méningée pour atteindre directement les cellules nerveuses⁵⁸.

Ces recherches sont essentielles pour affirmer l'intérêt thérapeutique d'un candidat médicament et pour en améliorer l'index thérapeutique (rapport activité/toxicité).

Ces problèmes complexes sont traités par des équipes pluridisciplinaires associant des pharmaciens, des ingénieurs, des pharmacologues, des cinétiens. Traditionnellement, la galénique n'était pas un élément de la recherche dans l'industrie pharmaceutique alors que la molécule la plus pertinente qui soit n'a d'intérêt que si l'on en limite la toxicité et lui permet d'atteindre les tissus sur lesquels elle doit agir.

Les travaux sur la présentation et les modalités d'administration des médicaments doivent permettre de garantir de façon sûre la performance biologique des formulations (biodisponibilité...) en développant en parallèle un plus grand nombre de formes galéniques et en utilisant en particulier des technologies non conventionnelles (par exemple dispersion solide, extrusion par fusion, nanosuspension...) qui augmentent la solubilité et la biodisponibilité. Ces travaux sont d'autant plus indispensables aux nouvelles techniques de recherche automatisée de molécules qu'ils conduisent à la synthèse de molécules de moins en moins solubles.

⁵⁸ Extraits de l'audition de M. Patrick Couvreur entendu le 15 novembre 2007 par la section des activités productives, de la recherche et de la technologie dans le cadre de l'avis sur *Les nanotechnologies*.

IV - LES ACTEURS DU BIOMÉDICAMENT

A - RECHERCHE PUBLIQUE

Les principaux acteurs de la recherche publique ayant été cités dans les chapitres précédents en termes d'activité, de financement ou de gouvernance, les lignes suivantes se limitent au rappel de leurs caractéristiques principales.

Le CNRS s'appuie sur 32 000 personnes dont 26 000 statutaires et dispose d'un budget de 3,277 milliards d'euros en 2008. Fort d'une expertise pluridisciplinaire qui couvre tous les champs de la connaissance, il comprend huit départements, dont l'un se consacre aux Sciences de la vie (SDV).

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), doté d'un budget total de 652 millions d'euros (dont 76 % de dotation), rassemble 13 000 scientifiques (dont 6 500 titulaires) répartis dans plus de 360 laboratoires et 24 centres d'investigation cliniques implantés au sein des principaux centres hospitalo-universitaires.

L'INSERM assure sa mission d'organisme français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations. Ainsi l'INSERM assure le continuum de recherche entre la recherche fondamentale et les recherches médicale, cognitive et clinique dans le but d'améliorer la santé publique.

À l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), doté d'une enveloppe budgétaire de 574 millions d'euros, on dénombre 8 600 collaborateurs dont les compétences scientifiques s'étendent de l'agriculture à l'environnement en passant par l'alimentation et la santé humaine.

Le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) dispose d'un budget de 2,68 milliards d'euros et d'une force vive de 15 000 salariés. Surtout centré sur la mise au point de solutions technologiques innovantes pour l'énergie nucléaire et l'environnement, le CEA possède aussi une expertise reconnue dans le domaine des biotechnologies, focalisée en particulier sur les nanotechnologies, un secteur multidisciplinaire en pleine effervescence. Le département des sciences de la vie comprend 1 900 personnes (1 050 salariés du CEA, 390 universitaires et 450 doctotants ou post doctorants). Ses activités sont regroupées en domaines de compétence précis regroupés dans 7 instituts.

L'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) déploie, avec ses 1 385 salariés et son enveloppe budgétaire de 150 millions d'euros, son activité en recherche fondamentale et appliquée en vue d'évaluer et de prévoir l'évolution des ressources marines, dans le but de rendre leur exploitation durable. Les propriétés d'organismes découverts par cet institut s'inscrivent dans la mise au point de nouveaux médicaments (régénération tissulaires, anti-douleurs, enzymes thermophiles...).

À côté de ces organismes publics, œuvrent des fondations de renommée internationale. En tête de liste, figure l'Institut Pasteur, lequel rassemble 2 500 personnes de 63 nationalités et bénéficie d'un budget de fonctionnement de 182 millions d'euros. Ancré sur une mission de recherche scientifique et médicale dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies infectieuses, l'institut, reconnu à travers le monde, s'appuie sur des filiales implantées dans près de 130 pays.

Autre fondation publique prestigieuse, l'Institut Curie, dont la dotation annuelle est de l'ordre de 150 millions d'euros pour un effectif de plus de 2 000 collaborateurs, concentre ses activités de recherche dans le domaine de la cancérologie, de même que l'Institut Gustave Roussy. Une partie des ressources de ces fondations privées provient de dons mais le niveau est d'environ dix fois inférieur aux pratiques américaines.

B - START-UP/JEUNES POUSSÉS : QUEL MODÈLE ÉCONOMIQUE ?

Les entreprises de biotechnologies sont des entreprises dont le développement est risqué. L'incertitude règne à chaque étape, le taux d'échec est très élevé et la durée des études particulièrement longue. Ces entreprises ne réalisent un chiffre d'affaires qu'après plusieurs années d'activité. Elles ont donc des besoins de financement importants et durables.

1. L'émergence d'une start-up : la conquête de la crédibilité pour accéder aux fonds

L'émergence d'une start-up peut se schématiser en trois étapes distinctes au regard de l'activité comme des financements.

À l'origine, un ancien cadre d'entreprise, un chercheur ou un jeune diplômé porteur d'une idée de découverte avancée, développe son activité dans une structure d'hébergement et de conseil principalement publique, un incubateur. Il apporte une partie des financements et les complète auprès de ses proches (*love money*), de *business angels* ou d'aides publiques à la création type OSEO.

Dans un deuxième temps, la start-up protège ses découvertes par le dépôt des brevets, développe son produit ou sa technologie en s'adossant à un pôle de compétitivité et cherche les différentes subventions et les fonds d'amorçage au démarrage de l'activité.

Dans un troisième temps, lorsqu'elle parvient à un niveau suffisant de crédibilité, elle peut procéder à une première levée de fonds auprès de société de capital risque pour transformer ses découvertes en réalité économique.

2. La stratégie des start-up et les options possibles en termes de valorisation économique des découvertes

Les découvertes dans le champ des biotechnologies (biologie, biochimie, biopharmacie, bioinformatique, etc.) peuvent ouvrir des perspectives de nature fort diverses :

- en premier lieu, on pense bien sûr à des opportunités de nouvelles thérapies qui vont impliquer d'entrer dans le complexe et très risqué processus de développement d'un médicament ;
- mais, dans un certain nombre de cas, les découvertes offrent des opportunités de développement de contributions aux processus de R&D des groupes pharmaceutiques ; il s'agit alors de développer une production de services à très haute valeur ajoutée, immédiatement commercialisable sous forme de contrats de recherche : l'élucidation de tel ou tel mécanisme d'action, la spécification de tel ou tel processus pathogène, la mise au point « à façon » de bio-marqueurs innovants permettant aux laboratoires pharmaceutiques de mieux cibler leurs médicaments (y compris classiques), la spécification de cibles biologiques ou de processus biomoléculaires méconnus, etc. ;
- enfin, les découvertes peuvent aussi éventuellement déboucher sur la mise au point de nouvelles technologies (de recherche ou de bioproduction), hautement valorisables en tant que source de gains de productivité scientifique pour les chercheurs⁵⁹ ou de gains de productivité industrielle pour les « bio-producteurs ».

En termes de stratégie, la valorisation économique de ces perspectives peut, dans tous les cas, passer par des voies différentes qui ne sont pas forcément exclusives les unes des autres.

- **le développement autonome** visant à apporter l'innovation (produit, service ou technologie) jusqu'au marché : cette option est fortement consommatrice de capitaux (« *cash burning* » disent les anglo-saxons) dans la mesure où de nombreuses années peuvent s'écouler avant d'avoir des recettes d'exploitation ; le capital-risqueur va alors régulièrement abonder au capital pour couvrir les dépenses, tant que le projet lui paraîtra raisonnablement crédible⁶⁰ ;

⁵⁹ Par exemple, aux confins de la biologie moléculaire, de l'électronique et des mathématiques (nouveaux algorithmes de traitement de données), la « protéomique » développe des technologies d'analyse des interactions gènes/mécanismes d'expression/protéines/protéines entre elles fortement porteuses en termes de compréhension des pathologies et/ou de segmentation des populations cibles.

⁶⁰ L'espérance de gains du capital-risqueur dans ce cas réside dans la plus-value potentielle qu'il pense pouvoir réaliser au terme du développement soit par cession à un groupe pharmaceutique, soit par mise en bourse.

- **la cession de projets** de recherche à différents stades tend à se pratiquer de plus en plus : dans ce cas, la start-up va développer de façon autonome un projet jusqu'à un certain stade en vue de le céder au plus offrant. Cette option stratégique est d'autant plus intéressante que la consommation de cash est fortement croissante lors du développement⁶¹ ; ainsi, la start-up peut choisir de limiter ses besoins de cash sur un projet donné et se consacrer à de nouveaux projets lui permettant de diversifier ses risques scientifiques et financiers ;
- **le développement conjoint**, le plus souvent avec un (ou plusieurs) groupe(s) pharmaceutique(s) ou biopharmaceutique(s). Dans ce cas, le(s) allié(s) prendra(ont) à sa(leur) charge une part importante du financement, moyennant une exclusivité, tout en essayant de limiter au maximum sa(leur) prise de risque à travers des modalités de paiement strictement lié à l'atteinte de résultats intermédiaires contractuellement pré-définis (« milestones »)⁶². Ceci peut aussi s'accompagner d'une mise à disposition négociée de moyens (locaux, matériels, prestations techniques et administratives) au sein d'un incubateur d'entreprise (« corporate incubator ») qui « héberge » la start-up ;
- **la vente de prestations de recherche**, sous forme de contrats de service. Dans ce cas, la relation start-up/groupe pharmaceutique est purement commerciale et s'apparente, du point de vue des clients de la start-up à une externalisation pure et simple.

Au final, la stratégie d'une start-up peut se réfléchir soit à travers le choix d'une seule de ces options, soit comme une combinaison de plusieurs d'entre-elles en vue d'optimiser un portefeuille d'activité conduisant à une structure crédible de recettes/ consommation de cash/diversification des risques :

- un portefeuille de projets de développement conjoint dans certains domaines (un ou plusieurs axes thérapeutiques par exemple) ;
- un portefeuille de projets de développement autonome dans d'autres domaines avec des choix de cession à différents stades ;
- des ventes de prestations de nature à réduire le « cash burning ».

⁶¹ Par exemple, la phase amont d'un médicament coûte environ 15 M\$, les études de phase I et II 50 à 100 M\$, les études de phase III et d'enregistrement plusieurs centaines de M\$ (selon la largeur de la cible), voire 1 G\$...

⁶² Il ne s'agit que rarement d'une subvention destinée à la prise en charge des coûts réels, mais le plus souvent d'un montant fortement incitatif payable à chaque étape si et seulement si le résultat attendu est atteint à l'échéance prévue ; la start-up peut alors être fortement gagnante si elle franchit l'étape mais prend le risque de ne rien percevoir (ou presque) si elle échoue.

3. Les « financeurs » des start-up

En phase d'émergence, l'essentiel du financement provient de fonds publics, de « business angels » et de fondations privées à but non lucratif, mais certains grands groupes commencent à mettre en place des « corporate bio-incubator » visant à s'assurer la primauté des éventuels résultats futurs.

- En France, **les fonds de capital amorce pour les premiers investissements** : 11 fonds d'amorçage ont été créés (5 nationaux et 6 régionaux) pour investir de façon préférentielle dans des entreprises issues de la recherche publique. La contribution de l'État à la mise en place de ces fonds s'élève à 22,87 M€ sous forme d'avance remboursable, à laquelle s'ajoute la participation au capital des organismes publics de recherche et des établissements d'enseignement supérieur. Les 11 fonds ont effectué 138 prises de participation à fin 2006 dans 131 entreprises distinctes.
- **Les *business angels***, personnes physiques qui décident d'investir une partie de leur patrimoine financier dans des sociétés innovantes à fort potentiel, s'inscrivent au capital en amont des fonds de capital-risque lorsque le niveau de risque est trop élevé. On estime qu'il existerait actuellement 4 500 *business angels* en France contre 40 000 au Royaume-Uni et 400 000 aux États-Unis. L'une des explications proviendrait de la difficulté à sortir du capital lors de l'apport en capital développement par des investisseurs⁶³.
- **Les fondations**, très répandues aux États-Unis, sont généralement focalisées sur des maladies peu ou mal traitées délaissées par les grands groupes (maladies orphelines).
- **Les « Corporate bio-incubators »** commencent à se développer : en particulier Pfizer et GSK, respectivement numéros 1 et 2 de la pharmacie mondiale ont mis en place de telles structures

Ce n'est qu'à l'issue de cette phase d'émergence que le capital risque intervient au côté des partenariats.

Les partenariats : en 2006, les trois quart des entreprises étaient engagées dans des partenariats, dans 37 % des cas avec des acteurs de la recherche académique et dans 25 % des cas avec des industriels, le solde en intra sectoriel.

En 2007, 318 entreprises de biotechnologies ont été financées par le capital risque pour un montant total de 6,9 milliards d'US dollars.

⁶³ Entreprises Innovantes - 19/01/05 - Fiche proposition n° 11 : Favoriser l'émergence d'entreprises innovantes.

Ces investissements sont pour les trois quart réalisés aux États-Unis. Les start-up européennes éprouvent plus de difficultés pour attirer les investisseurs que celles des États-Unis.

En France, les montants investis par le capital risque dans les entreprises de biotechnologies semblent se stabiliser aux environs de 150 à 200 millions d'€ chaque année depuis 2005, bien que les montants alloués aux différents tours de table soient très variables et que le nombre d'entreprises financées soit en régression

Ce constat rejoint l'analyse générale qui montre que si la France figure en quatrième position dans les classements mondiaux concernant les capitaux investis en capital investissement (*Private equity*), les montants, dévolus à l'amorçage et développement, c'est-à-dire au capital-risque stricto sensu (venture capital) représentent moins de 20 %. L'essentiel des fonds allant au capital transmission. De plus, la part des entreprises de moins de 500 salariés tend à décroître en proportion des capitaux investis et le poids des entreprises technologiques s'érode (moins d'un tiers des investissements). Le capital investissement s'éloigne ainsi de sa vocation première, consistant à faire émerger les entreprises de demain⁶⁴.

Les fonds publics de capital risque sont, pour l'essentiel, gérés par la filiale CDC Entreprises investissant directement dans des entreprises et des « fonds de fonds » intervenant dans des fonds de capital-risque finançant les entreprises. Ainsi, la CDC intervient dans tous les fonds d'amorçage publics, nationaux et régionaux et dans les fonds de fonds créés par l'État tels que :

- le fonds public pour le capital-risque, créé en 1998, doté de 137 M€ par l'État, la CDC et la BEI (Banque européenne d'investissement) ;
- le fonds de promotion pour le capital-risque, créé en 2000, doté de 150 M€ par l'État, la CDC et la BEI ;
- le fonds de fonds technologique, créé en septembre 2005, pour investir dans des fonds capables d'accompagner au plus long terme le développement des entreprises technologiques à très fort potentiel de croissance.

Fin 2005, les 55 fonds de placement de capital-risque financés par la CDC avaient investi 980 M€ dans plus de 700 entreprises⁶⁵.

Les fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI) ont été créés pour attirer des souscripteurs particuliers en contrepartie d'avantages fiscaux ; 60 % du fonds doit être investi dans des entreprises innovantes non cotées, comptant moins de 2 000 salariés. Ce dispositif a été prolongé jusqu'en 2010 et comprend 343 FCPI gérés par une trentaine de sociétés de gestion pour un encours de près de 3,5 Md € à la fin de 2006.

⁶⁴ Quelle est l'influence du capital-risque en France, CAS *Note de veille* n° 70 août 2007.

⁶⁵ Financement en capital des entreprises innovantes, ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche.

Les fonds communs de placement à risque, constituent l'un des outils majeurs permettant de collecter des fonds auprès du public et de les investir dans des PME/PMI innovantes. Actuellement, les investissements de ces fonds sont concentrés sur les deuxième et troisième tours et sur les sociétés cotées. Ils représentent environ 50 à 60 % du capital-risque et sont rapidement devenus le premier acteur du financement des entreprises en croissance. Ainsi, fin 2006, 7 représentants de ces FCP étaient parmi les 10 investisseurs les plus actifs en France.

En plus des fonds communs de placement, le ministère de l'Économie, des finances et de l'industrie a créé « France Investissement », partenariat original entre la CDC et des acteurs privés : Société générale, la Caisse nationale des caisses d'épargne, les AGF, AXA, Groupama et Banques Populaires - Natixis. Il est attendu qu'ils injectent 500 millions d'euros/an pendant 6 ans dont 18 % sont affectés aux sciences de la vie - pour renforcer les fonds propres des PME françaises.

Le financement « Mezzanine », forme hybride de financement, peut servir de soudure lors des étapes préparant une introduction en bourse. Il peut être utilisé lors de financement d'acquisition. À mi-chemin entre la dette (crédit bancaire) et le capital, le financement mezzanine a souvent le statut de quasi fonds propres, surtout au regard d'autres prêteurs prioritaires de l'entreprise. C'est la raison pour laquelle l'investisseur en produit mezzanine s'inscrit dans une approche d'accompagnement à moyen/long terme du management et des actionnaires de l'entreprise financée, et fonde en partie sa rémunération sur la création de valeur que son investissement permet de réaliser.

Les États-Unis sont les seuls à réaliser des financements mezzanine conséquents (au-delà du troisième tour), dans le secteur des biotechnologies (selon France biotech).

- Au-delà du capital-risque : les introductions en bourse

Le financement des entreprises par le marché boursier constitue un chaînon clé en relais du capital risque. L'année 2007 a été marquée par deux périodes : les trois premiers trimestres caractérisés par la bonne santé de la bourse et un grand nombre d'introduction en bourse (IPO) des entreprises des biotechnologies et un dernier trimestre marqué, lui, par la fermeture progressive. **L'année 2007 a vu 109 entreprises de biotechnologie entrer en bourse, pour un montant total de 2,9 milliards de dollars (+ 56 % en nombre d'introductions en bourse et +31 % en termes de capitaux levés par rapport à l'année 2006).** Les États-Unis et l'Europe sont quasiment à égalité en termes de nombre d'introductions en bourse, de montants totaux et moyens investis. La région Asie-Pacifique présente une forte augmentation du nombre d'introductions en bourse (7 en 2007 contre 3 en 2006) et des montants levés lors des introductions en 2007 (+83 %).

La tendance amorcée au dernier trimestre 2007 s'est précisée au premier semestre 2008 ; une fermeture de la fenêtre boursière et une chute vertigineuse des introductions en bourse. Sept introductions en bourse ont été réalisées au premier semestre 2008 contre 35 au premier trimestre 2007.

Une fois introduites en bourse, les entreprises de biotechnologie doivent poursuivre leur développement pour atteindre la rentabilité. Pour cela, elles commercialisent leurs produits et de nouveaux projets qui permettront de développer de futurs bénéfices. Néanmoins, le développement de certains produits et/ou le prix des essais cliniques restent trop onéreux pour être financés directement par l'entreprise. Les sociétés de biotechnologies cotées réalisent généralement plusieurs levées de fonds secondaires en bourse pour financer leur croissance.

- Fusions et acquisitions

Les mouvements de consolidation des entreprises des sciences de la vie se traduisent majoritairement par l'acquisition de sociétés-cibles venant renforcer les positions stratégiques, en termes de produits et de technologies, sur le marché visé par l'entreprise acheteuse. L'industrie pharmaceutique mondiale est ainsi lancée dans une course pour saisir les meilleures opportunités de reconstituer ses portefeuilles de produits en bout de course et remplacer les produits maison dont les brevets sont arrivés à expiration. Cependant, nombre d'entreprises de biotechnologies ayant atteint une taille critique entrent maintenant en compétition avec les entreprises pharmaceutiques pour le rachat de produits prometteurs et de technologies clés.

On assiste aux États-Unis et en Europe à une croissance phénoménale des transactions.

La croissance de 87 % du montant total des transactions aux États-Unis et 600 % en Europe (Ernst&Young 2008). Cette croissance est principalement marquée par une augmentation des « mega-acquisitions » d'entreprises de biotechnologie par les laboratoires pharmaceutiques (plus 700 % en Europe, Ernst&Young 2008). Le Top 10 des transactions témoigne de ces « mega-acquisitions » ; acquisitions de MedImmune par AstraZeneca pour 15,6 milliards de dollars et de Serono par Merck KGaA pour 14,5 milliards de dollars. Cette tendance se confirme au premier semestre 2008 ; le montant cumulé des transactions du premier semestre 2008 est proche de 50 % de celui de 2007 (Bioworld, 5 août 2008).

Parmi les dix premières transactions mondiales, les laboratoires pharmaceutiques occupent les cinq premières places des acquéreurs et les « big biotechs » les cinq suivantes. Deux des laboratoires pharmaceutiques acquéreurs sont de nationalité japonaise.

Selon le responsable de France Biotech entendu par le rapporteur, la crise financière mondiale n'a pas encore d'impact sur les start-up biotech française. Toutefois, les besoins de financement importants (2 à 4 Md€ par an pour espérer rattraper les États-Unis) nécessitent une réorientation de l'épargne et un soutien du Fonds stratégique d'intervention.

C - LES GROUPES PHARMACEUTIQUES

Biotechnologies et biomédicaments représentent des opportunités importantes pour résoudre les problèmes auxquels est confrontée l'industrie pharmaceutique mondiale et notamment les grands groupes (cf. supra).

L'intérêt croissant des groupes pour les biotechnologies s'explique notamment par la forte croissance du marché des biomédicaments (plus du double de celle des médicaments traditionnels).

Les biomédicaments ont par ailleurs une plus grande résistance aux génériques : difficulté réglementaire à prouver la bio similarité (nombreuses interprétations possibles) ; caractéristiques des produits (profil en impuretés par exemple) souvent intimement liées au processus de production ; lourdeur des investissements industriels, par ailleurs de plus en plus dédiés à un produit... Les chutes de prix consécutives à la perte de brevets sont également très inférieures pour les biomédicaments (Omnitrope de Sandoz n'a pris que 1 % du marché européen des hormones de croissance - l'argument du prix est moins fort que pour les petites molécules car les différentiels de coûts sont moins importants⁶⁶).

Par ailleurs le taux de succès des candidats biomédicaments en développement est bien plus élevé que pour les médicaments classiques (35 % contre 7 % selon AD Little ; 30,2 % contre 21,5 % selon le Tuft center).

Les biomédicaments sont également un vecteur essentiel dans les réponses qui peuvent être apportées pour traiter les besoins médicaux non satisfaits : 80 % des médicaments biologiques actuellement commercialisés sont indiqués pour traiter des pathologies à fort besoin non satisfait (dont près de 50 % sur le cancer). En raison de ces caractéristiques, les biomédicaments sont souvent à ASMR majeur ou important. Ils bénéficient donc de prix plus élevés et peuvent également accéder au statut de blockbuster.

Enfin, les biotechnologies représentent un vecteur d'innovation décisif pour les groupes pharmaceutiques, non seulement à travers les biomédicaments mais aussi à travers l'amélioration de la productivité de la R&D et de ses processus.

⁶⁶ Les coûts de développement pour les biosimilaires peuvent être cent fois plus importants que ceux des génériques classiques.

Pendant longtemps, les groupes pharmaceutiques ont massivement ignoré les apports que pouvaient représenter les biotechnologies et les biomédicaments, « protégés » qu'ils étaient (et sont encore) par des rentabilités particulièrement élevées. C'est ainsi que les sociétés de biotechnologies sont à l'origine des deux-tiers des molécules actuellement en développement clinique.

Devant un certain épuisement du modèle « blockbuster », face à la montée des contraintes externes (cf. supra) et à la persistance d'une faible productivité de la R&D, les groupes pharmaceutiques sont entrés dans des politiques plus proactives vis-à-vis des biotechnologies et des biomédicaments, notamment autour de deux axes centraux : le développement de politiques de croissance externe et l'émergence de nouveaux modèles de R&D plus transversaux et moins centrés sur l'interne.

Face au potentiel que représentent les portefeuilles de biomolécules des sociétés biotechnologiques, les groupes pharmaceutiques ont mis à profit leur puissance financière pour rechercher, à travers des partenariats ciblés sur des étapes précoces, les moyens de combler à court terme leur « pipeline » avec des produits rapidement commercialisables et pour rebâtir, à moyen terme, une gamme de produits à tous les stades de développement

En raison de la concurrence croissante entre groupes, le coût des accords de licence a été multiplié par sept en six ans, passant à 320 M\$ en moyenne pour les produits en phase I et IIa et à 500 M\$ pour les produits en phase III. Face à cette hausse, un nombre croissant de groupes ont eu tendance à privilégier, depuis 2005, les acquisitions (mais dans ce domaine aussi, on a assisté à une flambée des prix) (cf. tableau). La crise financière mondiale peut contribuer à changer la donne en termes de coût d'acquisition dans la mesure où les sociétés de biotechnologies, financées par le capital risque et la bourse, ont été particulièrement impactées par le rationnement du crédit et la chute des cours de bourse.

On observe différentes stratégies d'acquisition selon les groupes. Certains, comme Roche ont construit leur succès sur une politique d'alliance, sous différentes formes, avec des PME innovantes qui conservent une relative autonomie par rapport au groupe. D'autres, comme Sanofi qui ont longtemps privilégié l'achat de savoir faire et la constitution d'un groupe suffisamment puissant pour échapper à des OPA se tournent désormais vers de nouvelles collaborations avec les start-up biotech.

Tableau 6 : Les principales transactions biotech

Années	Acquéreur	Cible	Montant (M\$)
1998	Wamer-Lambert	Agouron	2 100
1999	Pharmacia	Sugen	640
2005	Pfizer	Angiosyn	527
2005	Pfizer	Vicuron	1 900
2005	Pfizer	Meridica	125
2005	Pfizer	Idun	298
2006	Pfizer	Rinat Neurosciences	300
1999	J&J	Centocor	4 900
2005	J&J	Peninsula	245
2005	J&J	Transform	230
2001	Merck	Rosetta	620
2006	Merck	GlycoFi	373
2006	Merck	Sima	1 100
2007	Merck	Novacardia	350
2005	GSK	Corixa	227
2007	GSK	Domantis	454
2006	AstraZeneca	Kudos	210
2006	AstraZeneca	Cambridge antibody (CAT)	702
2007	AstraZeneca	MedImmune	15 200
2006	Lilly	Icos	2 100
2008	Lilly	Imclone	6 500
2006	Abbott	Kos	3 700
2007	BMS	Adnexus therapeutics	415
2006	Merck KgaA	Serono	13 422
2007	Eisai	MGI Pharma	3 900
2008	Takeda	Millenium inc	8 800
2004	UCB	Celltech	2 250
2001	Amgen	Immunex	18 000
2005	Amgen	Abgenix	2 307
2003	Idec	Biogen	6 000
2007	Celgene	Pharmion	2 900
2007	TPG capital	Axcan	1 300

Source : Cheuvreux.

Par ailleurs, sous l'influence notamment des sociétés biotechnologiques, les modèles d'organisation de la R&D des groupes pharmaceutiques ont tendance à passer d'une logique verticale et intégrée à une logique transversale et plus externalisée.

Un des axes de réorganisation consiste à structurer la R&D sous le mode start-up. L'exemple de GSK est le plus développé aujourd'hui et aussi, le plus discuté (cf. encadré). La plupart des autres groupes ont, cependant, entamé des mouvements de même nature.

Ainsi le nouveau modèle d'organisation de Roche prévoit-il cinq divisions (oncologie, métabolisme, système nerveux central, inflammatoire et virologie) regroupant toutes les étapes de la recherche depuis la découverte de la molécule active jusqu'aux études cliniques et démarches réglementaires. Cette organisation permet des retours d'information de la part des personnes qui font de la clinique en phase III sur celles qui font de la recherche favorisant ainsi les échanges entre spécialistes de cultures différentes. Genentech qui vient de rejoindre le groupe, aura la même structure en conservant ses équipes afin de préserver la culture d'innovation qui caractérise cette biotech. Le groupe Roche envisage de gérer cette compétition en interne pour entretenir une saine émulation.

Les modèles transversaux de R&D incluent par ailleurs un nombre croissant d'acteurs en capitalisant les expertises et les moyens de chaque partenaire pour favoriser ou accélérer le développement de nouveaux médicaments.

Ils intègrent également progressivement de nouvelles technologies⁶⁷. L'approche systémique de la biologie et de la découverte des médicaments à travers les outils de génomique et protéomique est en train de révolutionner les processus de développement des nouvelles molécules. Cette approche fait partie du postulat que les cibles des médicaments relèvent de systèmes complexes d'expression génétique et protéomique.

La découverte de nouvelles molécules doit viser des familles de cibles et de chemins d'expression au lieu de cibles isolées, comme c'est le cas actuellement. De ce fait, la R&D devient plus systématique et quantitative à plusieurs étapes de développement d'une molécule, en particulier l'identification et validation des cibles, la sélection de candidats médicaments potentiels et l'identification précoce de la toxicité pour minimiser le taux d'attrition aux étapes cliniques. Cette nouvelle stratégie de R&D fait appel à des techniques de criblage « haut débit » des candidats médicaments, avec de capacités informatiques très importantes pour, entre autres, traiter le volume de données généré.

Les biomarqueurs jouent également un rôle pivot dans ce nouveau modèle de R&D. Ils présentent une solution de choix pour optimiser la stratégie des essais cliniques et pour stratifier les populations de patients en identifiant les non-répondants, ce qui réduit le risque d'essais cliniques infructueux. Les biomarqueurs permettent également de développer des outils de diagnostic pour adapter le traitement aux différents types de patients. C'est une stratégie particulièrement efficace dans le cas de traitement coûteux comme

⁶⁷ Bionest Partners, 2008.

les molécules anti-tumorales. Plusieurs associations traitement/diagnostic sont aujourd'hui commercialisées dans le domaine de l'oncologie, par exemple l'herceptine déjà cité, OncotypeDX® dans le cancer du sein. Ces nouvelles technologies ne sont pas encore pleinement intégrées dans les modèles organisationnels des laboratoires R&D et nécessitent des optimisations importantes pour leur transposition en clinique.

- L'évolution de l'organisation de la R&D de GSK

2001

Le groupe a créé des CEDDs (*Centers of excellence for drug discovery*), chacun étant spécialisé dans un domaine thérapeutique : huit aires thérapeutiques centrées sur le développement jusqu'à la Preuve de concept, incluant l'oncologie. Le MDC (*Medecine Development Center*) prend ensuite en charge la suite du développement

2005

Création d'un CEEDD (*Center of excellence for external drug discovery*) : gestion d'un portefeuille amont provenant « de » et managé « par » des sociétés biotech indépendantes. Les partenaires pilotent le process de développement de leurs actifs jusqu'à la POC, après quoi ils entrent dans la machine de développement de GSK si le groupe choisit d'exercer son option exclusive sur les molécules. Le CEEDD n'est pas limité par les domaines thérapeutiques dans lesquels il opère.

2008

Andrew Witty subdivise les CEDD en DPUs (*Drug performance unit*) centrés sur une seule aire thérapeutique (par exemple la DPU schizophrénie fait partie du CEDD neurosciences) ; ces unités plus petites emploient entre 5 et 80 scientifiques (vs plusieurs centaines pour les CEDD) ; elles rendent des comptes (pour obtenir des fonds) à un *board* comprenant des capital risqueurs, des professionnels et des responsables de GSK.

Création d'un « *academic incubator project* » avec l'université de Cambridge, centré sur le développement de produits pour l'obésité et les troubles liés à l'addiction.

Juin 2008 : suppression de 350 emplois dans la R&D : Patrick Vallance, directeur de la R&D veut diviser ses équipes de développement en groupes de plus petite taille, payés aux résultats. Une réorganisation qui vise à travailler « de manière semblable à une biotech » pour stimuler l'innovation.

Septembre 2008 : GSK crée une nouvelle organisation de R&D en oncologie (environ 1 000 scientifiques) ; elle consiste à sortir le CEDD oncologie et à incorporer dans la nouvelle organisation les rôles du CEDD et du MDC.

V - EMPLOI, QUALIFICATION ET FORMATION

A - DESCRIPTIF DES EMPLOIS, ÉVOLUTIONS

1. Dans le public

La recherche publique dans le domaine biomédical mobilise environ 22 % du potentiel national de recherche, soit 11 500 enseignants-chercheurs et 6 000 chercheurs ; le potentiel de recherche est ainsi d'environ 10 000 équivalent temps plein recherche, partagé à 40 % pour les enseignants-chercheurs et 60 % pour les chercheurs (30 % CNRS, 20 % Inserm, 10 % autres) - potentiel auquel il faut ajouter un volume à peu près équivalent pour tenir compte des doctorants et des post-doctorants ou des contractuels⁶⁸.

2. Dans le privé

Dans l'industrie du médicament, les effectifs employés à la recherche ont doublé en 15 ans pour atteindre 14 000 chercheurs salariés, soit 14 % des effectifs ce qui représente un niveau élevé par rapport à d'autres secteurs mais un nombre d'emplois inférieur à celui affecté à la commercialisation du médicament (33 000). De plus, 80 % de ces emplois sont concentrés dans 10 entreprises.

L'emploi dans les biotechnologies de la santé, entreprise du médicament et entreprises biotechnologiques du secteur pharmaceutique est estimé par le LEEM à environ 20 000 personnes, du même ordre de grandeur que l'évaluation faite par France Biotech pour ce sous secteur.

Dans l'industrie pharmaceutique en général, le niveau de qualification est élevé, les cadres, médecins, pharmaciens, ingénieurs, scientifiques, en production ou en recherche et développement représentaient 29 % des salariés en 2007 vs 13 % dans l'industrie en général.

Les jeunes de formation Bac+2 représentent 23,7 % des effectifs (vs 13,5 % dans l'industrie) et se répartissent entre techniciens de laboratoire, de maintenance ou de fabrication, assistants de bases de données cliniques, acheteurs, visiteurs médicaux. Quelques métiers, essentiellement en production, sont ouverts à des jeunes de niveau Bac (conducteur de ligne de conditionnement, agent de planning...), et de façon plus marginale, à des jeunes de niveau V (BEP « conducteur d'appareils de l'industrie pharmaceutique », CAP « employé technique de laboratoire »...), pour des emplois d'agent de laboratoire de contrôle, agent de fabrication, opérateur de conditionnement, magasinier...

⁶⁸ Futuris - ANRT, *La recherche publique dans le domaine biomédical en France - Analyse quantitative et éléments de diagnostic*, Étude Biomed 2008.

La création de six Certificats de qualification professionnelle (CQP) par un accord collectif permet la certification des savoir-faire correspondant à une qualification, propre au secteur de l'industrie pharmaceutique (conditionnement, fabrication), et qui n'est pas déjà sanctionnée par un diplôme ou un titre homologué. À ce jour, près de 450 CQP ont été délivrés en six ans.

Compte tenu de la pyramide des âges, les entreprises du médicament anticipent un taux de départs naturels des chercheurs de 43 % et des techniciens de laboratoire de recherche de 36 % à l'horizon 2012.

Aujourd'hui, 35 % des salariés ont moins de 36 ans et près de 40 % des recrutements concernent les moins de 26 ans⁶⁹.

Les réseaux de visite médicale sont fortement impactés par la remise en cause du modèle classique centré sur les médecins généralistes alors que les nouveaux médicaments sont d'abord prescrits à l'hôpital. De plus, les brevets de nombre de blockbusters arrivent à expiration faisant place à des génériques qui peuvent être proposés par le pharmacien. La plupart des groupes ont engagé des plans de suppressions d'effectifs. En 2007, on comptait, en France, 21 850 visiteurs médicaux. Fin 2008, ils étaient 20 000 et d'ici à 5 ans, ils pourraient être stabilisés entre 15 et 16 000, soit 1 000 départs par an.

Après une phase de restructuration et de spécialisation des sites de production découlant des fusions entre les grands groupes, de nouvelles menaces pèsent sur un certain nombre d'établissements ; d'où l'importance d'investissements sur le territoire en matière de bioproduction, soit sur des sites nouveaux soit suite à l'implantation de nouvelles installations sur d'anciens sites. Les choix seront importants en matière d'emploi, tant en termes de localisation que d'adaptation des qualifications car la bioproduction relève de process différents de ceux de la chimie.

B - FORMATIONS

Les sciences de la vie n'ont pas le prestige des mathématiques ou des sciences physiques, voire de la chimie qui constituent le support des processus de sélection. Le temps consacré à l'enseignement de la biologie dans le primaire et le secondaire est réduit ; la discipline n'est pas valorisée ce qui n'encourage pas à la retenir dans les orientations.

La France est classée en 2006 au quinzième rang de l'OCDE pour la dépense annuelle par étudiant dans l'enseignement supérieur (10 995 \$ par personne et par an) juste en dessous de la moyenne de l'ensemble des pays de l'OCDE (11 512 \$ par personne et par an). La recherche en sciences du vivant pâtit globalement, comme les autres disciplines, du faible effort global de la France en faveur de l'enseignement supérieur, à l'exception peut-être des

⁶⁹ LEEM, *Étude prospective sur les métiers et l'emploi dans les entreprises du médicament à 5 et 10 ans*, 2004).

facultés de médecine. Les universités scientifiques ont perdu de 20 à 40 % de leurs effectifs en dix ans.

La connaissance des grandes découvertes scientifiques et de leurs conséquences sont très vite intégrées dans les cursus de formation universitaire grâce à la proximité enseignant-chercheur. Les offres de formations universitaires dans le domaine des biotechnologies connaissent ainsi un véritable foisonnement notamment à travers la multiplication de masters de spécialisation. Plusieurs de ces diplômes intègrent la nécessaire transversalité entre disciplines (biologie, physique-chimie, mathématiques, informatique, biostatistiques) que ce soit à travers les enseignements dispensés comme à travers la diversité des recrutements. Certains introduisent une dose de professionnalisation en complétant les cursus par des formations aux processus qualité, au réglementaire, à la gestion des équipes...

Pour le LEEM ces besoins de transversalité spécifiques aux métiers de la biotechnologie⁷⁰ sont à compléter par des formations à la communication, la gestion de projet, la gestion financière, au management et à l'anglais. Dans cette même étude, le LEEM insiste également sur des besoins en formation non satisfaits pour les métiers de la bioproduction : connaissance des différents processus de fabrication (fermentation, bioréacteurs, culture cellulaire...) et de purification (cristallisation, centrifugation, chromatographie), la maîtrise de compétences techniques et scientifiques en virologie.

Les jeunes PME innovantes qui, à l'origine, bénéficient des compétences scientifiques élevées de leur créateur ont très vite également besoin de compétences en management, *Business development* adapté aux spécificités du cycle de vie du médicament, de son environnement politique et réglementaire ainsi que de la production. Ces jeunes entreprises auront besoin, à un stade plus avancé, d'autres profils expérimentés en matière de propriété industrielle, de réglementaire, de procédures qualité. Mais chaque PME innovante ne pourrait recruter la totalité de ces profils et les utiliser à plein temps ; d'où l'idée de chercher des solutions de mutualisation du personnel à travers différents dispositifs légaux existants (sous-traitance, portage salarial, groupements d'employeurs, entreprise individuelle, contrat intermittent...).

⁷⁰ Biotechnologies : Emploi, métiers et formation ; LEEM septembre 2004.

L'écart entre la formation par l'amont, la recherche publique et universitaire qui organise la diffusion des connaissances issues de ses laboratoires et les attentes insatisfaites des industriels, pose question. En dépit de l'imbrication et des coopérations étroites qui se font entre recherche académique, et l'industrie du médicament via les PME innovantes, il peut subsister une méfiance à l'égard du chercheur, dont l'hyperspécialisation pourrait conduire à un manque d'adaptabilité⁷¹. Il semble également que l'offre de formation universitaire soit difficilement perçue par les industriels. Il faut, de plus, souligner que, pour certaines disciplines, l'entreprise est le seul lieu où des formations en milieu de travail peuvent être organisées compte tenu de la complexité des installations de leur rapide évolution.

C - RAPPROCHER DOCTORATS ET INDUSTRIE

Selon l'enquête du CEREQ, « Génération 2004 », les doctorats représentent 3 % des diplômés des jeunes issus de l'enseignement supérieur dont 0,9 % de doctorats scientifiques ; plus 50 % vont dans le public. Les docteurs (hors médecine) de la génération 2004 sont confrontés à un taux de chômage aux environs de 10 %, en fin de troisième année de vie active. Ce taux de chômage a nettement augmenté depuis la génération 1998 ; les docteurs en chimie éprouvent toujours de grandes difficultés à s'insérer et à se stabiliser dans l'emploi. À la différence des diplômés de commerce ou d'ingénieurs dont plus de la moitié accèdent à un emploi à durée indéterminée dès leur première embauche et dont le taux de chômage ne dépasse pas 5 % en fin de troisième année de vie active. La multiplication des stages postdoctoraux et des financements de la recherche sur contrats de droits privés joue un rôle important dans ce phénomène. Ainsi, plus de la moitié des docteurs en sciences naturelles sont en contrat à durée déterminée.

Les modes de financement de la thèse déterminent largement la nature de l'emploi occupé trois ans plus tard. **Ainsi, parmi les boursiers CIFRE, 43 % travaillent dans la recherche privée et moins de 25 % occupent un emploi dans le secteur public, ce qui est une situation exactement symétrique du reste de la population des doctorants.** Cette situation se retrouve lorsque l'on considère les différences en matière de rémunération à la première embauche, le salaire mensuel médian des doctorants CIFRE étant supérieur de 16 % à celui de l'ensemble des docteurs et de 9,5 % à celui des diplômés d'écoles. Un bilan récent faisait état de près de 12 000 bourses CIFRE financées en 25 ANS dont 18 % dans les sciences de la vie et de la terre, dont 3 % des bourses CIFRE sur le secteur pharmacie et 4 % sur les biotechnologies⁷².

⁷¹ *Organisation, carrière, formation aux métiers de la recherche*, Christine Musselin, Catherine Paradeise, Dominique Redor, Science et Devenir de l'Homme, Les Cahiers du Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique n° 57 et 58, 3^{ème} trimestre 2008.

⁷² Rapport 2008, Direction générale de la recherche et de l'innovation.

L'Association Bernard Gregory (ABG), dont la mission est de promouvoir la formation par la recherche et d'aider à l'insertion professionnelle en entreprise des jeunes docteurs de toutes disciplines, a travaillé avec 700 entreprises en 2007 dont 40 % ont moins de 25 salariés pour recueillir des offres. Les doctorants en biologie (30 % des offres) et en chimie (18 %) subissent les parcours les plus chaotiques en termes d'insertion professionnelle.

Selon un enquête de l'Iredu/Céreq conduite pour l'ABG, en 2006, 36 % des docteurs, toutes disciplines confondues, travaillaient dans le privé, le chiffre est plus bas, 28 %, dans le secteur des sciences de la vie alors que 51 % des docteurs en sciences de l'ingénieur travaillent dans le privé.

Pourtant l'effectif global des chercheurs dans les entreprises a augmenté de 19 % en 2000 à 31 % en 2004, et 34 % des chercheurs sont dans des entreprises de moins de 500 salariés alors qu'ils n'étaient que de 7 % en 1980.

L'association développe des analyses et des initiatives, afin de lever ces freins à l'emploi des docteurs par les entreprises. Ainsi le tableau ci-dessous résume quelques différences d'approche entre les deux composantes.

LES ENTREPRISES	LES DOCTEURS
<i>Pas d'intérêt réciproque a priori</i>	
pas d'image claire de la formation doctorale	l'entreprise n'est pas souvent dans le plan de carrière initial
<i>Différences de compétences mises en avant</i>	
réalisations professionnelles et les capacités personnelles	nombre et qualité des publications
<i>Objectifs différents</i>	
de la découverte à l'innovation dans des délais brefs	augmenter les connaissances le délai n'est pas une priorité
<i>Pour réduire le GAP</i>	
faire connaître les atouts des docteurs	besoin de comprendre l'entreprise rechercher les occasions de contact
	<i>ABG 2008</i>

Pour réduire l'écart de perception entre l'entreprise et les docteurs, l'association propose trois étapes aux jeunes thésards.

Durant les deux premières années, des séminaires d'une semaine, les « Doctoriales », ont pour objet de faire découvrir le monde de l'entreprise, de l'innovation aux doctorants et de les aider à gérer leur thèse comme une première étape de la vie professionnelle.

Avant la présentation de la thèse, les doctorants qui ne songent pas à valoriser auprès des employeurs les atouts qu'ils retirent de leur formation doctorale, sont conduits à regarder leur thèse comme un sujet scientifique et comme une expérience personnelle et professionnelle. Ils sont invités à formaliser dans « Un nouveau chapitre de la thèse » les compétences professionnelles transversales développées pour les mettre en valeur dans leur CV.

Enfin, un atelier de recherche d'emploi destiné aux jeunes docteurs désirant prospecter dans le secteur privé est proposé en fin de thèse.

Le mouvement de recomposition des Écoles doctorales, découlant de la loi programme de 2006, conduit à un recentrage de ces dernières sur les champs disciplinaires correspondant à leurs forces scientifiques reconnues. Elles ont désormais un rôle important dans la promotion des doctorants et mettre en place des procédures de sélection, de suivi du travail et d'attribution des diplômes.

• **Quelques formations répondant aux exigences de transversalité**

L'institut des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lyon (ISPB) prépare à un diplôme de pharmacien ingénieur à travers un cursus commun à des étudiants en pharmacie ou en école d'ingénieur. Cette formation s'ouvre soit après la quatrième année d'étude en pharmacie soit après la première année d'école d'ingénieur (recrutement sur concours à la fin des classes préparatoires). Depuis 1998, L'ISPB compte 120 étudiants doublement diplômés, essentiellement affectés en France.

École supérieure des biotechnologies de Strasbourg. L'ESBS est une école multinationale qui accueille des étudiants allemands, français et suisses pour une formation interdisciplinaire d'ingénieur en biotechnologie. Les matières enseignées sont la biologie appliquée, les mathématiques et la physique fondamentale ainsi que les sciences de l'ingénieur. Tous les grands domaines des biotechnologies sont abordés pour préserver une ouverture vers toutes les possibilités jusqu'à la fin des études. En dernière année, les étudiants présentent un projet de montage d'une start-up sous ses aspects scientifiques et de viabilité économique.

À l'issue des études, 15 % des étudiants sont employés dans des laboratoires de recherche, 60 % préparent une thèse universitaire et 19 % une thèse en milieu industriel. Trois grandes catégories se distinguent dans les pays de destination, la France, la Suisse et l'Allemagne et un contingent aussi important vers les États-Unis et le Royaume-Uni.

L'école supérieure de technologie des biomolécules. L'ESTBB propose une formation d'ingénieur en biotechnologie, avec une dominante « Bioproduction », reposant sur une maîtrise des connaissances fondamentales et appliquées en sciences biologiques et des applications dans le domaine des biotechnologies (production, purification et caractérisation de protéines recombinantes). Elle est enrichie par des enseignements complémentaires (langues, gestion, économie, ressources humaines et marketing). 40 % des diplômés partent à l'étranger, 80 % des étudiants se destinent à l'industrie, 1 % préparent une thèse universitaire et 5 % une thèse dans l'industrie; 58 % restent en France, 17 % partent vers le Royaume Uni et l'Irlande, 9 % en Suisse et 6 % aux États-Unis.

D - RÉMUNÉRATION

1. Salaire*1.1. Public*

Dans son rapport sur la formation doctorale⁷³ le Conseil supérieur de la recherche et de la technologie (CSRT) constate que la rémunération des jeunes chercheurs français est très inférieure à celle des pays de tête mais supérieure à la moyenne européenne (le début grille indiciaire d'un chargé de recherche est de 2 058 € brut, hors primes et indemnités).

Pour corriger la baisse de l'attractivité des carrières de la recherche, un rapport de l'Académie des sciences remis le 9 juillet 2008 à la ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche préconise sont d'abord sur **la revalorisation des rémunérations des chercheurs et enseignants-chercheurs, pour revenir à un niveau comparable, à qualification semblable, à celles des autres corps de l'État et à celles des chercheurs travaillant dans des pays avec lesquels la France se trouve en concurrence.**

Ce même rapport insiste également sur la reconnaissance à sa juste valeur de la thèse de doctorat, et sur sa prise en compte dans les conventions collectives ou pour l'accès aux grands corps de l'État. Car « *l'insuffisance de la reconnaissance de la valeur de la thèse de doctorat sur le marché du travail a comme conséquence des perspectives beaucoup trop faibles d'insertion des doctorants dans l'entreprise française, ce qui dissuade nombre des meilleurs étudiants de s'engager dans ces filières* ». En 2006, 21,7 % des allocations de recherche étaient affectées aux sciences du vivant (pour un montant de 1 658,25 € bruts mensuels, 1^{er} mars 2008) alors que le CSRT préconise 2 000 € par mois.

1.2. Privé

Les grilles des minima conventionnels (de 1 314 € brut mensuel jusqu'à 5 220 € pour la CCN industrie pharmaceutique) ne donnent qu'une indication sur les niveaux de salaires réellement pratiqués. De plus, nombre de jeunes PME innovantes relèvent de la CCN de la fabrication et du commerce des produits à usage pharmaceutique dont la grille est moins attrayante.

Selon une enquête de l'association Bernard Gregory, le salaire d'embauche des docteurs était, en moyenne brute annuelle de l'ordre de 35 000 € annuel dans le privé contre un peu plus de 30 000 dans le public.

⁷³ *Jeunes chercheurs et jeunes enseignants chercheurs*, Conseil supérieur de la recherche et de la technologie ; La Documentation Française 2007.

2. Invention

En France, il a fallu attendre 1990 pour qu'une loi stipule que les inventions en exécution d'une mission permanente ou occasionnelle doivent donner lieu à une rémunération particulière des inventeurs salariés.

Dans le public des décrets d'applications en 1996 et 2001 sont venus s'ajouter aux articles réglementaires concernant les inventions des fonctionnaires et des agents publics français.

Par contre, pour le secteur privé il n'existe aucun texte officiel ni même une recommandation quelconque des pouvoirs publics. Aucune convention collective n'a été actualisée et de ce fait ne définit de telles modalités de calcul des rémunérations d'inventions de mission, sauf exception (Institut Pasteur) les accords d'entreprise sur ce sujet sont inexistant, les contrats individuels de travail sont totalement muets. **Dans la pratique les rémunérations pour invention sont discrétionnaires, souvent symboliques et source de conflits.**

Ainsi dans les équipes de recherches mixtes, public-privé, les co-inventeurs relèvent de deux régimes complètement différents. Dans le cadre européen, cette caractéristique du privé représente une forme de distorsion de concurrence et un frein à la mobilité des salariés notamment entre la France et l'Allemagne, dont les inventeurs sont rémunérés. C'est pourquoi un rapport du groupe de travail « Rémunérations supplémentaires des inventions de salariés » (GT/IS) du CSPI (Conseil supérieur de la propriété industrielle) a été préparé mi-octobre 2008, en l'absence des partenaires sociaux, et devait être remis fin octobre à la ministre de l'Économie et des finances chargée de la propriété industrielle, laquelle doit décider s'il peut ou non être publié.

- Invention dans le public

Exemple de l'INSERM : lorsqu'une invention est exploitée par un partenaire industriel via un contrat de licence, les inventeurs, fonctionnaires et agents de l'État et de ses établissements publics, perçoivent un complément de rémunération égal à 50 % des redevances perçues chaque année par l'organisme après déduction des frais de brevets éventuels assumés par l'Inserm. Ce taux est applicable dans la limite d'environ 60 000 € annuels. Au-delà de ce plafond, le taux applicable est de 25 %. En cas de copropriété avec un autre organisme public, une convention cadre est signée avec les différents organismes publics (EPST, universités...) qui précise les modalités de rémunération.

E - MOBILITÉ PUBLIC/PRIVÉ

Trois dispositifs permettent aux personnels du service public de la recherche de collaborer avec des entreprises privées (lois sur la recherche du 12 juillet 1999 modifiée par la loi de programme du 18 avril 2006 puis par la loi du 2 février 2007 de modernisation de la fonction publique). Le premier permet à un agent public de participer à la création d'une entreprise destinée à valoriser les travaux de recherche qu'il a réalisés dans l'exercice de ses fonctions ; dans ce cas, l'agent doit quitter ses anciennes fonctions et, est placé en position de détachement (ou délégation) ou mis à disposition. Le deuxième permet à un fonctionnaire d'apporter un concours scientifique à une entreprise privée qui valorise ses travaux de recherche et le dernier permet de participer au capital d'une société ou d'être membre d'un organe dirigeant⁷⁴.

Malgré ces mesures dérogatoires, **la mobilité des chercheurs publics vers l'entreprise reste insuffisante ; 196 chercheurs en 2004 vs 133 en 1998**. De plus, la modalité choisie très majoritairement (70 %) est la seconde, celle qui présente le risque minimum et qui ne correspond pas à un départ temporaire de l'organisme ou de l'université⁷⁵.

F - LA MOBILITÉ DANS L'ESPACE EUROPÉEN DE LA RECHERCHE

La mobilité internationale des chercheurs contribue au partage et à l'échange des connaissances que ce soit à travers les recrutements de chercheurs étrangers permanents, les séjours de chercheurs étrangers, les séjours dans le cadre d'études doctorales. Il y a, en moyenne, 6 500 enseignants étrangers, 4 000 professeurs invités, et 20 000 doctorants.

Cette mobilité peut être favorisée par des conditions attractives, moyens et qualité, humains et matériels, des laboratoires, rémunération et conditions d'hébergement. Des dispositifs d'assistance personnalisée sont organisés par la Commission européenne, le réseau européen des centres de mobilité, baptisé ERA-MORE (<http://europa.eu.int/eracareers>) et un portail pour la mobilité du chercheur, véritable « guichet unique » (<http://europa.eu.int/eracareers>).

⁷⁴ Mobilité des chercheurs Direction générale de la recherche et de l'innovation, édition 2006.

⁷⁵ Inspection générale des finances, Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche, Rapport sur la valorisation de la recherche ; janvier 2007.

Toutefois, la plupart des chercheurs en Europe continuent à voir leurs perspectives d'évolutions limitées par les frontières institutionnelles et nationales, outre des conditions de travail médiocres et des possibilités d'avancement réduites, les postes universitaires restent réservés en grande partie au personnel national et les jeunes chercheurs doivent souvent se contenter de contrats à court terme. La Commission européenne demande aux États membres d'établir un marché du travail européen unique et ouvert pour les chercheurs afin d'assurer une véritable « circulation des cerveaux ». Lors de la dernière relance de cette construction d'un Espace européen de la recherche, la Commission a fixé à 2010 le délai pour régler les problèmes de sécurité sociale et de retraite.

Une proposition adoptée par le parlement européen en février 2009 propose la création d'un dispositif pan européen pour garantir les droits à la retraite des chercheurs appelés à travailler dans différents pays.

ANNEXES

Annexe 1 : Les chiffres clés de l'industrie pharmaceutique

Évolution du marché pharmaceutique mondial

Ventes GS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Marché mondial	365	392	428	499	560	605	649	712
Taux de croissance annuel (base \$ constant)	11,5 %	11,8 %	9,5 %	10,3 %	8,0 %	7,3 %	7,1 %	6,4 %

Source : IMS Helath market prognosis (Marchés audités et non audités), 28 mars 2008.

Répartition géographique du marché pharmaceutique mondial en 2007

	Ventes (Md\$)	Pdm en %	Évolution 07/06
Monde	663,5	100 %	6,1 %
Amérique du nord	304,5	45,9	4,2 %
Europe	206,2	31,1	6,7 %
Asie, Afrique, Océanie	62,2	9,4	13,1 %
Japon	58,5	8,8	4,2 %
Amérique latine	32	4,8	12,0 %
Principaux marchés	529,5	79,8	5,1 %

Source : IMS (marché audité).

Les dix premières classes thérapeutiques en 2007

	Ventes (Md\$)	Pdm en %	Évolution 07/06
Monde	663,5	100 %	6,1 %
Oncologie	41,4	6,2	16,2 %
Hypolipémiants	33,7	5,1	- 6,7 %
Traitement de l'appareil respiratoire	28,6	4,3	12,3 %
Inhibiteur de la pompe à protons	25,6	3,9	2,8 %
Antidiabétiques	24,1	3,6	10,7 %
Antipsychotiques	20,7	3,1	10,7 %
Antidépresseurs	19,7	3,0	- 6,8 %
Antagonistes de l'angiotensine	19,4	2,9	13,6 %
Anti épileptiques	15,2	2,3	13,5 %
Immunomodulateurs	13,3	2,0	20,3 %
Total des 10 premières classes	341,7	36,4	7,3 %

Les 10 premiers produits en 2007

		Ventes (Md\$)	Pdm en %	Évolution 07/06
Laboratoires	Monde	663,5	100 %	6,1 %
Pfizer	Lipitor	13,5	2,0	- 2,8 %
Sanofi-Aventis	Plavix	7,3	1,1	5,3 %
AstraZeneca	Nexium	7,2	1,1	5,3 %
GSK	Seretide/Advair	7,1	1,1	9,6 %
Amgen&Wyeth	Enbrel	5,3	0,8	15,3 %
Eli Lilly	Zyprexa	5	0,8	1,9 %
J&J	Risperdal	4,9	0,7	4,4 %
AstraZeneca	Seroquel	4,6	0,7	16,2 %
Merck	Singulair	4,5	0,7	14,7 %
Amgen	Aransep	4,4	0,7	- 12,9 %
Total des 10 premiers		63,8	9,7	5,6 %

Source : IMS (marché audité).

Les 10 premiers laboratoires pharmaceutiques

Rang	Laboratoires	CA 2007 (Mds\$)	Variation	Dépenses de R&D groupe (en Mds \$)	Taux de R&D pharma/CA (%)	Taux de dépenses adm& commerciales/ CA (%)
1	Pfizer	44,6	- 1 %	8,1	16,9	32,3
2	GlaxoSmithKline	44,4	- 2 %	6,6	16,7	30,0
3	Novartis	38,1	11 %	6,5	18,9	34,8
4	Sanofi-Aventis	38,5	3 %	6,2	15,6	26,9
5	Roche	30,7	10 %	8,4	17,7	25,5
6	Astrazeneca	29,6	12 %	5,2	14,7	35,1
7	Johnson&Johnson	24,9	7 %	7,7	21,5	33,5
8	Merck&Co	24,2	7 %	4,9	21,4	31,2
9	Wyeth	21,4	10 %	3,3	17,2	30,2
10	Eli Lilly	18,7	14 %	3,5	21,1	32,7

Source : rapports annuels ; calculs Syndex.

Les taux de rentabilité des groupes pharmaceutiques

Ebit en % du CA consolidé

Rang	Laboratoires	2006	2007	2008 P
1	Pfizer	27,8	20,8	28,4
2	GlaxoSmithKline	32,3	32,8	31,9
3	Novartis	22,2	19,3	20,4
4	Sanofi-Aventis	15,3	16,9	17,1
5	Roche	20,9	26,5	25,6
6	Astrazeneca	29,1	24,9	28
7	Johnson&Johnson	24,7	23,6	25,7
8	Merck&Co	22,8	23,2	25
9	Wyeth	25,3	27,1	27,1
10	Eli Lilly	26,3	21,8	21,6

Source : calculs Syndex ; base rapports annuels.

Annexe 2 : Les biomédicaments classification, classes thérapeutiques

Les classes thérapeutiques leaders sur le marché biotech

Classes	CA en Md\$	Part de marché en % (2007)	CAMGR \$ constant 2002-2007
Erythropoietines	12,9	17,1	11,9
Oncologie	11,4	15,1	45,9
Antidiabétiques	10,2	13,6	15,4
Agents autoimmunes	8,4	11,1	59
Interférons	6,7	8,9	9,8
Ag Ex Intfron	6	8	17,3
Immunosuppressive agents	4,5	6	21,7
Growth hormones	2,6	3,5	9,7
Blood coagulation	2,4	3,2	17,4
Pure vaccins	2,1	2,8	2,8
Top 10	67,2	89,3	19,2
Marché biotech global	75,1	100	18,8

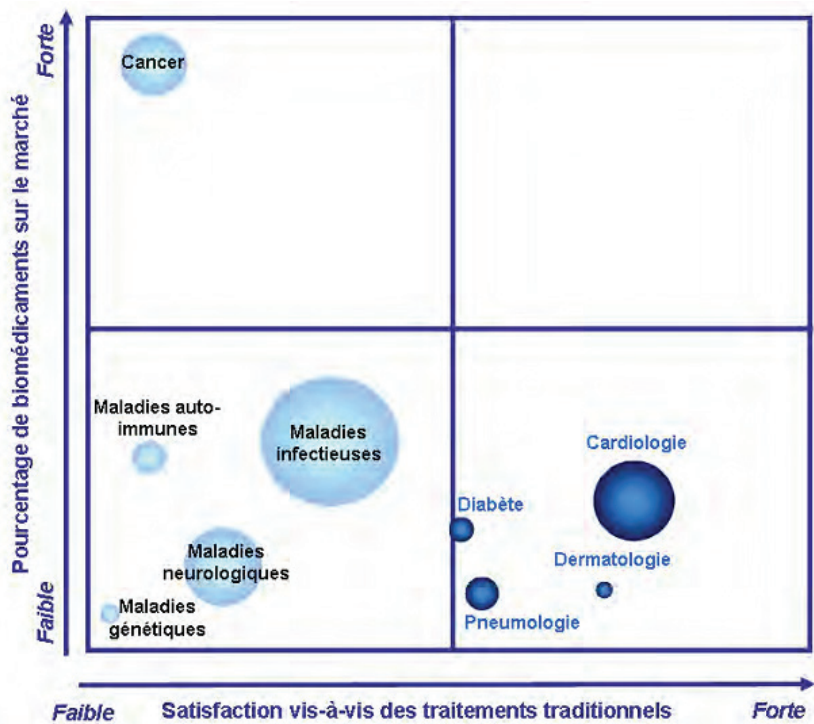
Source : IMS Health, Midas.

(Source : Bioproduction 2008 LEEM ; Nature Biotechnology, Développement & Conseil 2008).

Les produits leaders sur le marché biotech

Produits	CA en Md\$	Part de marché en % (2007)	CAMGR \$ constant 2002-2007
Enbrel (AMG/WYE/TAK)	5,3	7	47,4
Aranesp (AMG)	4,4	5,9	88,1
Remicade (J&J/S-P)	4,2	5,6	22,3
Magthera/Rituxan (ROC)	3,7	4,9	25,4
Neulasta (AMG)	3,6	4,7	64,3
Herceptin (ROC)	3,3	4,3	45,9
Erypto/Proscrit (J&J)	3,3	4,3	-3
Epogen (AMG)	3	4	2,6
Avastin (ROC)	2,8	3,8	ns
Humera (ABT)	2,8	3,7	ns
Top 10	36,4	48,2	28,1

Source : IMS Health, Midas.



La taille des cercles correspond aux taux d'incidences des maladies.

Les cercles bleu clair marquent les pathologies à forts besoins non satisfaits en 2007

Source : Développement & Conseil, 2008

Annexe 3 : Thérapies innovantes, nouveaux vaccins

Les thérapies innovantes couvrent trois nouveaux aspects de la médecine moderne : La thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique et l'ingénierie du tissu humain.

➤ **La thérapie cellulaire**

Elle consiste à ré-implanter ou implanter des cellules pharmacologiquement traitées en dehors du corps afin de restaurer, maintenir, améliorer la fonction des tissus. La possibilité de transformer les cellules utilisées confère au processus technique une portée plus large que celle de la simple greffe.

L'ingénierie tissulaire a pour but d'améliorer ou de remplacer des fonctions biologiques grâce à la combinaison de cellules, de matériaux d'ingénierie et/ou de facteurs biochimiques appropriés.

Ces techniques sont aujourd'hui appliquées pour remplacer la peau chez les grands brûlés, traiter des lésions cartilagineuses arthrosiques ou post-traumatiques, remplacer les îlots de Langerhans défaillants chez le diabétique insulino dépendant et dans des conditions particulières pour le traitement de malades en état de défaillance fonctionnelle hépatique par utilisation d'hépatocytes.

➤ **Les thérapies géniques**

Le traitement par thérapie génique (insertion de gènes fonctionnels à l'aide d'un vecteur dans les cellules hôtes) consiste à transporter du matériel génétique ad hoc dans des cellules du patient pour le substituer aux gènes déficients ou en contrecarrer les effets néfastes. Pour cela, le gène sain est introduit dans le noyau de la cellule vivante à l'aide d'un « vecteur » afin de fabriquer une protéine thérapeutique ou de corriger le processus de fabrication des protéines.

Ces recherches sont partiellement validées, de premiers produits sont en développement mais aucun produit n'est sur le marché. Les principales utilisations concernent la restauration des fonctions immunitaires chez l'enfant. Une étude biomédicale de phase I/II est actuellement menée sur un nouveau traitement permettant de stimuler les neurones dopaminergiques déficients dans la maladie de Parkinson.

Ces approches sont, pour l'essentiel, développées dans des sociétés de biotechnologie en lien étroit avec des organismes publiques, hôpitaux ou de recherche. Les acteurs industriels font preuve d'une grande prudence et peu de groupes pharmaceutiques sont impliqués.

Toutefois, une filière pharmaceutique « cellulaire » pourrait se développer pour organiser une production industrielle de cellules nécessaires à la production de vaccins, au criblage à haut débit, ou à l'ingénierie tissulaire.

Les industriels sont également intéressés par le développement de la toxicologie prédictive sur des cultures de cellules souches afin de tester, in vitro, les éventuels effets délétères de substances chimiques, identifier des risques ou évaluer l'efficacité et l'innocuité de molécules à visée thérapeutique. Outre une plus grande pertinence de ces modèles, cette approche permettra de limiter l'expérimentation animale.

➤ **Les dimensions éthiques**

Les cellules utilisées peuvent être des cellules adultes différenciées, des cellules fœtales, des cellules souches adultes ou des cellules souches embryonnaires.

Les cellules fœtales sont prélevées chez des fœtus issus d'interruption volontaire de grossesse, dans un cadre éthique et juridique défini par le Comité national consultatif d'éthique et la loi sur les prélèvements d'organes.

Les cellules souches embryonnaires humaines peuvent se répliquer indéfiniment, proliférer en culture et se différencier en plus de 200 types de tissus, elles disposent donc d'un immense potentiel thérapeutique. La législation française actuelle n'en autorise l'emploi que sur dérogation. Le projet de révision de la loi de bioéthique est attendu par les chercheurs qui souhaitent qu'un dispositif de contrôle a posteriori remplace la dérogation sur autorisation préalable facteur d'incertitude et d'inertie.

Le Parlement européen a adopté, le 25 avril 2007, un nouveau règlement (applicable au 31 décembre 2008) sur les thérapies innovantes qui prévoit une procédure d'autorisation unique dans l'Union ainsi qu'une sécurité juridique, sanitaire, et un meilleur accès aux soins pour les patients. Les questions éthiques, liées par exemple à la thérapie génique, sont laissées au choix des États membres.

Les travaux du japonais Shinya Yamanaka ont montré qu'il était possible de « reverser » les cellules souches adultes en cellules multipotentes aux propriétés voisines de celles des cellules souches embryonnaires. Cette approche lèverait les obstacles éthiques à l'utilisation de matériel embryonnaire. Toutefois, outre un faible rendement et des capacités de différenciation réduites, ces lignées ne sont pas cliniquement acceptables en raison d'incompatibilités immunologiques et d'un risque tumoral car leur préparation nécessite l'insertion d'un gène oncogène.

➤ **Les nouveaux vaccins**

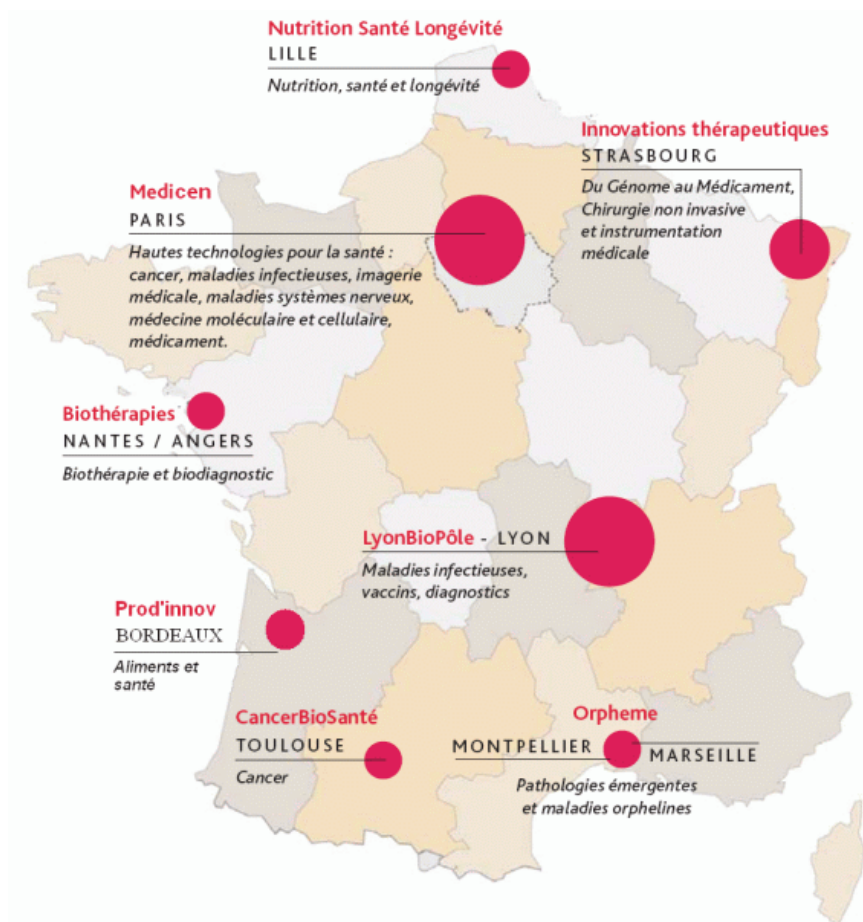
Les vaccins de première génération sont fabriqués à partir d'un virus ou d'une bactérie inactivée, d'organismes atténués responsables de la maladie, d'une toxine inactivée, de protéines membranaires ou de composants d'un organisme étranger.

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis d'inventer de nouveaux types de vaccins issus du génie génétique.

Les vaccins thérapeutiques induisent une réponse immunitaire contre un constituant spécifique par exemple de cellules tumorales ciblées (antigène tumoral), réponse qui se traduit en particulier par la production de « cellules tueuses » capables de détruire très spécifiquement la tumeur. Ce type d'approche est étudié dans certains types de cancer (col de l'utérus, certaines forme de cancer du poumon) et dans la lutte contre le SIDA en stimulant le système immunitaire par des lipopeptides viraux ou encore des vecteurs viraux recombinants présentant des gènes du VIH modifiés.

Les vaccins recombinants sont fabriqués grâce aux techniques d'assemblage de séquences d'ADN non contiguës à l'état naturel. Cette approche par génie génétique permet de contrôler avec plus de précision les caractéristiques du vaccin. Seul l'antigène (substance capable de déclencher une réponse immunitaire) est inséré, la transgénèse permet de créer des vaccins de plus en plus complexes, susceptibles d'immuniser le patient contre plusieurs antigènes simultanément. Le premier vaccin recombinant humain mis sur le marché a été celui, de seconde génération, contre l'hépatite B. le vaccin anti coqueluche a suivi.

Annexe 4 : Les pôles de compétitivité santé



- **Pôles mondiaux**

Medicen Paris Région : l'ambition de ce pôle est de devenir le premier cluster industriel européen dans le domaine de l'innovation thérapeutique. Pour cela, le pôle rassemble plus de 800 entreprises qui emploient 46 000 personnes avec de grands industriels de la pharmacie et des technologies de santé (Sanofi-Aventis, Servier, Ipsen, GSK et Pierre Fabre entre autres), la grande majorité des 150 jeunes sociétés de biotechnologies et d'équipements médicaux de la région, des organismes de recherches variés, des universités (notamment le pôle de recherche et d'enseignement supérieur Paris Sud) et diverses grandes écoles.

Ces capacités placent directement l'Île-de-France en concurrence avec des pôles mondiaux comme Londres, Boston et la côte ouest des États-Unis. L'un des enjeux essentiels du projet consiste à donner une visibilité aux actions menées par un très grand nombre d'acteurs et à organiser avec efficacité leur collaboration. Les thématiques prioritaires de ce pôle regroupent les maladies du système nerveux central, les cancers, les maladies infectieuses, les thérapies moléculaires et cellulaires, l'imagerie biomédicale et les sciences et techniques du médicament. De septembre 2005 à avril 2007, le pôle médicament a d'ores et déjà sélectionné 18 projets collaboratifs faisant intervenir 43 sociétés de biotechnologies.

Les subventions (FUI et collectivités territoriales) représentent 43 % du coût total des projets évalué à environ 71,6M€.

Lyon biopôle : le pôle de compétitivité s'articule autour des compétences complémentaires des villes de Lyon, production industrielle et la biologie fonctionnelle, et de la biologie structurale et les microtechnologies pour Grenoble. La région Rhône-Alpes compte ainsi 2 500 chercheurs en maladies infectieuses (répartis également entre le secteur privé et public) et 4 000 chercheurs en micro et nanotechnologies à Grenoble dont 300 spécialisés dans les applications santé. Le pôle rassemble près de 450 entreprises : des industriels leaders mondiaux tels que Sanofi-Pasteur, Merial, BioMérieux et BD que des sociétés de biotechnologies de type PME et Start-ups (OPi, Protein'expert, Genzyme, Transgene, Flamel technologies, genOway).

35 M € de projets de R&D sur trois ans ont été retenus par la DGE du ministère de l'Industrie et l'ANR. Répartition : 13 M € de subvention dont 8,39 M€ sur 3 ans par la DGE, 3,4 M€ sur 3 ans par l'ANR.

- ***Pôles à vocation mondiale***

Innovations thérapeutiques, Strasbourg : L'Alsace a identifié la filière biotechnologies/santé avec notamment la création et le soutien constant de BioValley, cluster trinational (franco-germano-suisse) dans les sciences de la vie.

La filière « innovations thérapeutiques » représente 300 sociétés qui totalisent 27 000 emplois. Elle est particulièrement composée de jeunes PME performantes.

La mise en place de ce pôle repose sur la base de deux approches parallèles :

- de la génomique à la chimie avec le développement et l'ouverture industrielle des plates-formes de l'université Louis Pasteur (chimie, génomique, criblage moyen-haut débit) et de l'IGBMC (L'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire clinique de la souris) ;
- instrumentation médicale : projets basés sur l'IRCAD, en partenariat avec Storz et éventuellement Alcatel (télémédecine).

- **Pôles nationaux**

Atlantic Biotherapies : ce pôle de compétitivité des biotechnologies de la santé est centré sur les villes de Nantes et d'Angers. Il rassemble 31 entreprises pour plus de 700 emplois et 28 unités mixtes de recherche adossées à 2 CHU, 2 centres de lutte contre le cancer et 2 universités. L'objectif principal du pôle est de renforcer et de mettre en cohérence les projets de recherche et développement dans les biothérapies (thérapie cellulaire et génique, immunologie et l'ingénierie moléculaire, cellulaire et tissulaire).

La région possède plusieurs installations préindustrielles de dimensions internationales telles que le Centre d'investigation clinique en biothérapies, une unité de thérapie cellulaire et génique du CHU de Nantes, une unité de production de vecteurs viraux ou encore le futur Cyclotron.

Prod'Innov : est un pôle qui rapproche des acteurs de l'agro-alimentaire et du secteur pharmacie-santé dans une logique industrielle, depuis l'aliment-santé jusqu'aux biomédicaments. Les filières alimentaires et pharmaceutiques rassemblent 220 entreprises et près de 35 000 emplois directs. Parmi les leaders du secteur en Aquitaine et qui interviennent au niveau de ce pôle, on peut citer Sanofi-Aventis, Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre par exemple au niveau pharmaceutique et Bonduelle, Lesieur ou Lu Danone au niveau du secteur agro-alimentaire. La recherche publique, quant à elle, est représentée par de multiples instituts rassemblant 870 chercheurs, parmi lesquels on peut citer l'institut de neurosciences, l'institut Bergonié, l'institut européen de Chimie et Biologie ou le centre QUALIS pour la sécurité sanitaire des aliments.

EuroBioMed : les régions Languedoc-Roussillon et PACA ont réuni leurs projets sur les pathologies émergentes et les maladies orphelines. Outre les objectifs de transfert de technologies et de coopération, de la recherche public-privé, le pôle ambitionne d'accroître les effectifs de production industrielle de médicaments notamment via une croissance de l'implantation de Sanofi-Aventis à Montpellier et de développer des plates-formes communes d'investigation. Pour accompagner cet élan, l'agglomération de Montpellier a ainsi créé un hôtel d'entreprises et a étendu le parc euromédecine (216 entreprises ou organismes liés au secteur biomédical soit près de 6 000 emplois). La région possède de plus une forte compétence en bioinformatique avec IBM, un des principaux centres de calcul (CINES) et une expertise marquée dans le domaine des neurosciences.

Le pôle de compétitivité Orphème et deux associations Holobiosud (Languedoc-Roussillon) et Bioméditerranée (Paca) ont fusionné le 1er janvier pour donner naissance à une nouvelle entité baptisée EuroBioMed, premier cluster inter-régional qui couvre les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Languedoc-Roussillon

Ce regroupement positionne ainsi le cluster Eurobiomed au rang des principaux clusters français et européens en sciences du vivant en termes de nombre d'entreprises (400 entreprises, majoritairement des PME innovantes), de capacités de recherche et d'équipements dédiés à l'innovation et à la création d'entreprises innovantes (8 universités et de nombreuses écoles formant 39 000 étudiants, 400 laboratoires de recherche, 4 CHU et une direction inter-régionale des recherches cliniques)

Nutrition, santé et longévité : le projet du pôle « nutrition Santé Longévité » fédère 20 entreprises du Nord-Pas-de-Calais et de nombreuses institutions de recherche en Biologie-Santé dans la région autour de 2 thématiques majeures : « nutrition-santé » et « vieillissement » se focalisant sur l'identification des protéines et gènes impliqués dans le but de développer des marqueurs prédictifs ainsi que des cibles thérapeutiques contribuant à la mise en place de traitements innovants. Les entreprises du pôle emploient 8 200 personnes en région Nord-Pas-de-Calais et près de 900 chercheurs

Cancer Bio-Santé : Midi-Pyrénées est une des rares régions à disposer d'une chaîne intégrée pour le traitement du cancer (recherche fondamentale, recherche technologique, recherche clinique, industrialisation). Le pôle Cancer-Biosanté s'appuie sur un potentiel de 3 650 chercheurs publics et privés et plus de 200 entreprises regroupant plus de 15 000 personnes. Différents pôles vont ainsi s'établir progressivement sur l'ancien site de l'usine AZF :

- un centre de recherche privée (Sanofi-Aventis et laboratoires Pierre Fabre) pour un total de 1 800 emplois ;
- un centre clinique constitué du centre de lutte contre le cancer Claudius Régaud, du service oncologie du CHU et d'une « maison du cancer » ;
- un centre de recherche publique (400 chercheurs à terme) orienté vers l'évaluation des techniques et procédures innovantes.

Ces pôles regrouperont à la fois des acteurs du secteur des biotechnologies, pharmaceutiques, alimentaire et informatique/développement technologique.

La direction de ce pôle a enfin souhaité se doter d'une structure d'évaluation s'appuyant sur l'Institut d'économie industrielle de Toulouse.

Annexe 5 : Fixation du prix des médicaments

Le prix de vente des médicaments remboursables est fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'entreprise. Il tient compte principalement de l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutiques des volumes de vente prévus ou constatés et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

Le CEPS est une instance placée auprès des ministres chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale dans laquelle siègent des représentants de la direction générale de la santé, de la sécurité sociale, des entreprises, de la DGCCRF, trois représentants des régimes obligatoires d'assurance maladie et un représentant des assureurs complémentaires. Y siègent également, à titre consultatif, un représentant de la direction des hôpitaux et de l'organisation des soins, et un représentant du ministère de la Recherche. Cette composition reflète l'équilibre recherché entre les besoins de santé publique, la nécessaire maîtrise des dépenses de l'assurance maladie, le respect de la concurrence entre les offreurs et les intérêts industriels⁷⁶.

Les conventions fixant les prix s'inscrivent dans un accord cadre conclu pour quatre ans entre le CEPS et le syndicat de l'industrie pharmaceutique. Cet accord précise, entre autres, le calcul des remises de fin d'année que les laboratoires pharmaceutiques doivent à l'assurance maladie en cas de dépassement des volumes prévisionnels de vente des médicaments⁷⁷.

L'Amélioration du service médical rendu (ASMR) est évaluée par une commission spécialisée de la Haute autorité de santé : la Commission de la transparence. Cette amélioration est chiffrée de I - innovation majeure - à V - absence d'ASMR - et repose sur la comparaison du médicament avec ceux de la classe pharmaco-thérapeutique de référence.

Seuls les médicaments qui apportent une ASMR ou des économies dans le coût du traitement médicamenteux peuvent faire l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie.

Cependant, pour certains médicaments, en particulier pour les nouvelles molécules, l'ASMR ne peut être fixée que par comparaison indirecte avec d'autres traitements voisins existants. La référence pour la négociation peut être influencée par le prix proposé par le laboratoire fixé à partir des prix pratiqués dans les pays à prix libres où le médicament en règle générale a été introduit avant de l'être en France.

⁷⁶ Voir site internet de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

⁷⁷ Pierre-Louis Bras Régulation des prix des médicaments et contribution française au financement de l'innovation ; Les Tribunes de la santé, Presses de Sc. Po.

En Europe, les prix, pour les médicaments vraiment innovants, sont quasiment libres en Allemagne ou aux Pays-Bas. Ils le sont aussi lors de l'entrée sur le marché au Royaume-Uni mais, si la rentabilité du laboratoire dépasse certaines normes, il peut se voir imposer des ristournes ou des baisses de prix. D'autres pays administrent les prix en se référant à un panel des prix pratiqués dans d'autres pays européens ; l'Italie, l'Espagne et la Grèce figurent dans ce groupe. Sur le plan juridique, la politique de régulation des prix s'inscrit dans le cadre fixé par la directive 89/105/CEE, dite « directive transparence » qui tout en reconnaissant la légitimité de l'action des États pour réguler les dépenses d'assurance maladie, relève d'une politique visant à la fois l'unification et la liberté des prix sans considération des spécificités du médicament.

Dans les années suivant la mise sur le marché, il n'y a pas de doctrine établie pour faire évoluer les prix en tenant compte de l'amortissement des coûts de développement, de l'apparition de concurrents plus ou moins chers ou de nouvelles indications élargissant le nombre de patients.

Le prix élevé accordé à l'Herceptine qui au départ pouvait se justifier par le nombre limité de patients n'a pas varié lorsque les indications en ont été très fortement élargies.

➤ **Médicaments génériques**

Le CEPS fixe le niveau de prix des génériques entre 30 et 50 % plus bas que celui du médicament initialement breveté (« princeps »). Toutefois, d'après une étude d'IMS Health, les prix des génériques en France sont deux à quatre fois plus élevés qu'en Grande-Bretagne et qu'en Suède (*Le Monde*, 25 octobre 2007). Les baisses décidées administrativement seraient-elles moins efficaces que la compétition entre les fabricants ?

➤ **Hôpitaux et médicaments onéreux**

Les médicaments hospitaliers sont vendus à prix libre par les industriels aux hôpitaux, dans le cadre de marchés publics, les entreprises doivent déclarer le prix qu'elles prévoient de pratiquer, prix qui doit être cohérent avec les prix dans les principaux États de l'Union européenne, ainsi qu'avec les prix pratiqués en France pour des médicaments comparables s'ils existent.

Certains de ces médicaments peuvent être rétrocédés aux patients selon un prix fixé par le CEPS.

Les médicaments onéreux sont souvent des médicaments innovants pour lesquels les laboratoires, en situation de monopole, négocient peu les prix et accordent peu de remises. Les dispositifs d'encadrement varient selon les pays. Seule, parmi les autres pays d'Europe, la France a un nombre de prescriptions de traitements onéreux élevé via les Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) et les Autorisations temporaires de mise sur le marché (ATU). De plus, il n'existe pas en France, contrairement à d'autres pays (Belgique, Italie) de contrôle au moment du remboursement ni en amont lors des prescriptions qui sont plus élevées qu'ailleurs en Europe⁷⁸.

Les coûts directs de traitement du cancer pour les principaux pays européens représentent 54 milliards d'euros (6,4 % des dépenses de santé). Les dépenses liées au cancer du sein représentent environ 15 % de celles consacrées à l'ensemble des cancers. Les coûts indirects du cancer du sein (perte de productivité liée à la mortalité précoce et journées de travail perdues du fait de la maladie) sont supérieurs aux coûts directs. Le coût individuel d'un traitement par l'Herceptine (Trastuzumab) est de l'ordre de 35 000 euros par an, la durée du traitement pouvant aller jusqu'à trois ans.

Les conclusions qui peuvent être tirées des comparaisons de prix entre différents pays nécessitent des analyses fines tant la structure de consommation est différente.

En France, les prix du médicament sont globalement inférieurs de 9 % à la moyenne européenne. Toutefois, la France figure au deuxième rang mondial pour la consommation de médicaments par habitant chaque année (537 \$ par habitant), derrière les États-Unis (605 \$), soit un montant 2 fois plus élevé qu'aux Pays-Bas et deux fois et demi supérieur à celui du Danemark ou de l'Irlande (rapport Landrain 2004).

Cette situation résulte de la combinaison du volume de consommation, très élevé en France, et des coûts moyens de traitement souvent plus élevés que dans les autres pays car les produits les plus récents et les plus chers occupent une place prépondérante au détriment de molécules plus anciennes et souvent génériques.

⁷⁸ Analyse comparée du financement des médicaments onéreux à l'hôpital en Europe (voir site internet de la Sécurité sociale).

Annexe 6 : La politique européenne du médicament

➤ **La politique de santé en Europe**

Les États membres ont pris conscience de la similitude des nouvelles maladies, nouveaux risques sanitaires (SIDA, l'ESB. affaire du sang contaminé) auxquels ils devaient faire face et de l'intérêt que pouvait représenter l'intervention des institutions européennes sur ces sujets.

Une législation harmonisée intégrée a été mise en place au niveau européen concernant les organes et les substances d'origine humaine (le sang et ses dérivés), la législation phytosanitaire et vétérinaire.

Au-delà de ces dispositions législatives, des initiatives communautaires sont prises sur la politique de recherche appliquée à la santé (risque génétique pour le cancer du sein, la mort subite du nouveau-né, le diabète, etc.) et l'émergence progressive d'une politique européenne du médicament (Directive médicament de 1985, la création de l' « Agence européenne d'évaluation du médicament » (EMA) en 1993, paquet médicament octobre 2008).

Cette politique continue de laisser une place importante aux États, en particulier en matière de pharmacovigilance.

➤ **La politique du médicament**

L'Union européenne est devenue le cadre normatif central de la politique du médicament. Tout le cycle de vie du médicament, de sa production à sa commercialisation, est régulé de près ou de loin, par la politique européenne. L'Union européenne s'est vu conférer par les États membres de plus en plus de marge de manœuvre dans ce domaine, et s'est parfois même désignée le niveau adéquat pour fixer un cadre d'action.

Elle autorise ou non les nouveaux médicaments, elle définit le rôle que les différents acteurs doivent tenir dans le processus décisionnel, elle façonne le marché unique du médicament en gardant en ligne de mire la protection de la santé publique. De compétence d'appui et de soutien à la coopération entre les États membres, l'Union européenne tend à devenir l'acteur de la coordination et de l'harmonisation de la politique européenne du médicament.

La Commission européenne est omniprésente dans la politique du médicament, très en amont du processus décisionnel (différents forums et contact avec les groupes d'intérêts du secteur), au cours de celui-ci (préparation des textes) et mise en œuvre par l'intermédiaire de l'Agence européenne du médicament. La Commission confère un rôle de plus en plus déterminant à l'industrie pharmaceutique en matière de politique du médicament, certaines des propositions de la Commission européenne conduiraient l'industrie pharmaceutique à être à la fois juge et partie dans des dispositifs visant le développement de sa compétitivité, de son innovation et sa liberté d'action⁷⁹.

⁷⁹ REIF La politique européenne du médicament n° 33 - octobre 2008.

L'Agence européenne du médicament a pour tâche principale de coordonner l'évaluation scientifique des médicaments (procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen), rendre des arbitrages en cas de désaccords sur la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée), coordonner les activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen, et la coordination des activités d'inspection dans le domaine industriel du médicament.

Fonctionnelle depuis 1995, l'EMA siège à Londres, elle n'a pas de pouvoir décisionnel, mais elle donne des avis à la Commission européenne, qui octroie les Autorisations de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres notamment en matière de pharmacovigilance

L'objectif de la Commission est à terme de jeter les bases de la libre fixation des prix des médicaments sur le marché, comme pour n'importe quel produit dans le marché intérieur alors que le prix des médicaments et leurs modalités de remboursement varient sensiblement d'un État à un autre.

Deux directions générales se partagent les compétences sur le médicament : la Direction générale santé et protection des consommateurs (DG Sanco) et la direction générale entreprise et industrie (DG Entreprise). Par définition, la première a une lecture « santé publique » de la politique du médicament tandis que la seconde suit une logique de compétitivité industrielle.

Une vaste enquête « antitrust » a été lancée par les services de la DG concurrence de la Commission européenne, en janvier 2008 auprès des grands laboratoires européens pour comprendre les carences en matière de compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne. Ces enquêtes sectorielles sont des investigations que la Commission européenne peut décider de mener dans certains secteurs de l'économie, quand l'un d'entre eux ne semble pas fonctionner comme il le devrait.

Le « paquet médicament », adopté en octobre 2008, vise à mettre en œuvre une régulation de la politique du médicament plus propice à la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne tout en maintenant un niveau élevé de protection de la santé. Outre une communication sur les défis du secteur pharmaceutique, ce paquet comporte trois propositions législatives portant sur l'information aux patients, les contrefaçons de médicaments, et la pharmacovigilance.

Un groupe de discussion de haut niveau, le Forum pharmaceutique a été mis en place en 2006 dans l'objectif d'améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique et sa contribution à la réalisation des objectifs sociaux et de santé publique. Ce Forum rassemble des ministres de tous les États membres de l'Union européenne, des représentants du Parlement européen, des patients, des représentants de l'industrie pharmaceutique, des professionnels de la santé ainsi que des représentants des caisses d'assurance maladie.

➤ **Les acteurs industriels**

European federation of pharmaceutical industries and associations (EFPIA) qui représente 2 220 entreprises a pour mission de promouvoir la recherche et développement dans le secteur pharmaceutique et se concentre sur 4 missions : Faciliter l'accès des médicaments sur le marché, faire de l'Europe un centre attractif pour les chercheurs et protéger la propriété intellectuelle, associer les différents groupes d'intérêts, sensibiliser le patient sur l'information sur les médicaments par exemple, renforcer l'intégrité et la transparence des industries pharmaceutiques.

European generic medicines association (EGA), l'organe officiel de représentation de l'industrie pharmaceutique du médicament générique regroupe 14 associations nationales et revendique le fait de rendre les médicaments de grande qualité, sûrs, et efficace tout en stimulant la compétitivité et l'innovation du secteur pharmaceutique. L'EGA joue un rôle consultatif important dans la politique européenne du médicament.

Annexe 7 : Loi de Bioéthique

➤ **Les principales dispositions de la loi**

Le clonage, reproductif ou thérapeutique, est interdit. L'article 21 de la loi (nouveau troisième alinéa de l'article 16-4 du Code civil) est ainsi rédigé : « *Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée* ». Le clonage reproductif constitue désormais un « crime contre l'espèce humaine », puni de 30 ans de réclusion criminelle et de 7,5 millions d'euros d'amende.

La recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires est en principe interdite. La loi dispose ainsi : « *La conception in vitro d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche est interdite* » ; « *Un embryon humain ne peut être ni conçu, ni constitué par clonage, ni utilisé, à des fins commerciales ou industrielles* » ; « *Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques* » ; « *La recherche sur l'embryon humain est interdite* ».

Par dérogation, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires, pour une période limitée à cinq ans, « *lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques* ». Ne peuvent être concernés que les « embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental » (embryons dits « surnuméraires »).

Par dérogation, « *le diagnostic biologique [préimplantatoire] effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro peut également être autorisé, à titre expérimental* », pour guérir un enfant atteint d'une maladie génétique incurable grâce à la naissance d'un enfant indemne (bébés dits « du double espoir » ou « bébés-médicaments »).

Le cercle des personnes pouvant procéder à un don d'organe pour une greffe est élargi. Outre le père et la mère du receveur, « *peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur son conjoint, ses frères ou sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère* », et « *toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur* ».

La brevetabilité est autorisée pour « *une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain* ». La loi indique d'abord que « *le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables* ». Mais, en application de la directive européenne de 1998, elle ouvre une possibilité : « *Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet. Cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière. Celle-ci doit être concrètement et précisément exposée dans la demande de brevet* » (article L. 611-18 du Code de la propriété intellectuelle).

Une agence de la biomédecine est créée. Établissement public administratif de l'État, placé auprès du ministre de la santé, elle est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaine. Elle a notamment pour missions : de participer à l'élaboration et à l'application de la réglementation et des règles de bonne pratique ; de suivre, d'évaluer et de contrôler les activités médicales et biologiques relevant de sa compétence ; d'agréeer les praticiens et les protocoles de recherche.

La loi de bioéthique sera réexaminée par le Parlement dans un délai de cinq ans suivant son entrée en vigueur. Avant cela, l'Agence de la biomédecine et l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques établiront chacun un rapport évaluant les résultats respectifs des recherches sur les cellules souches embryonnaires et sur les cellules souches adultes.

L'agence de la bioéthique organisera début 2009 les États généraux de la bioéthique, qui seront à la base de la réflexion parlementaire sur la réforme de la loi. Ce texte devrait être débattu au cours de l'année, mais ne sera pas voté avant 2010. L'important est qu'il le soit avant le 6 février 2011, date à laquelle les premières dérogations délivrées en France deviendront caduques, à défaut, les projets de recherche autorisés pour seulement 5 ans devront alors cesser si l'autorisation législative n'est pas renouvelée.

Annexe 8 : Glossaire

Anticorps monoclonaux	Anticorps provenant d'une seule source de cellules clonées, reconnaissant uniquement un seul type d'antigène. Ils sont faits en laboratoire à partir de cellules hybrides entre des cellules produisant des anticorps et les cellules cancéreuses immortelles.
Blockbusters	Médicaments réalisant des ventes supérieures au milliard de dollars.
Chimiothèques	Banques de données de molécules de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés.
Forme galénique	Aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé par le patient : comprimé, gélule, solutions buvables ou injectables.
Génie génétique	Technique qui consiste à retirer, à modifier ou à ajouter des gènes à une molécule d'ADN afin de modifier les renseignements qu'elle contient ce qui modifie le type ou la quantité de protéines qu'un organisme est capable de produire.
Médecine translationnelle	Approche de la médecine, « de la paille au patient », qui vise à développer au plus tôt les interactions et les échanges entre recherche fondamentale et médecine clinique.
Pharmacogénétique	Permet de prescrire des traitements sur mesure en fonction des profils génétiques des patients, réduisant ainsi les risques de toxicité et d'effets secondaires dus aux médicaments.
Protéines recombinantes	Protéines produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique.
Protéomique	Sciences des protéines.

Séquençage des gènes	Le séquençage consiste à établir l'organisation des gènes d'un chromosome ou de l'ensemble du génome (ensembles des chromosomes). Ces opérations reposent sur l'établissement de l'ordre linéaire des composantes d'un ADN.
Spin-off	Société nouvelle née de la scission d'une société plus grande.
Thérapie génique	Remplacement d'un gène défectueux, une séquence d'ADN, par un gène normal et fonctionnel responsable de la biosynthèse d'une protéine déficiente. Par extension, la thérapie génique permet l'incorporation cellulaire de substrat génétique (gène, partie de gène, ADN, ARN, oligonucléotides) en tant que mesure thérapeutique de nature biologique.
Transcriptomique	Le transcriptome est formé de fragments d'ARN de petites tailles, la transcriptomique traite de la transcription de ces ARN à partir de l'ADN.

TABLE DES SIGLES

ABG	Association Bernard Gregory
ACCOS	Agence centrale des organismes de sécurité sociale
ACM	Anticorps monoclonaux
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADPIC	Aspects des droits de la propriété intellectuelle touchant au commerce
AERES	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANR	Agence nationale de la recherche
ARN	Acide RiboNucléique
AII	Agence de l'innovation industrielle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BBMRI	<i>Biobanking and biomolecular resources research infrastructures</i>
BLA	<i>Biologics licence application</i>
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CCP	Certificat complémentaire de protection
CCPPRB	Comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale
CDC	Caisse des dépôts et consignations
CEA	Commissariat à l'énergie atomique
CEBS	Collection d'échantillons biologiques de la santé
CEEDD	<i>Center of excellence for external drug discovery</i>
CENGEPS	Centre national de gestion des essais des produits de santé
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>
CIFRE	Conventions industrielles de formation par la recherche
CIR	Crédit impôt recherche
CIRAD	Centre de coopération internationale en recherche agronomique
CMO	<i>Contract manufacturing organization</i>
CNEA	Commission nationale pour l'expérimentation animale
CNREEA	Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale

CQP	Certificats de qualification professionnelle
CRO	<i>Contact research organizations</i>
CSRT	Conseil supérieur de la recherche et de la technologie
CSPI	Conseil supérieur de la propriété industrielle
DAE	Délégation aux entreprises
DIAC	Délégation interministérielle à l'aménagement et à la compétitivité des territoires
DIRD	Dépense intérieure de recherche et développement (DIRDA : Administration + DIRDE : Entreprises)
DNRD	Dépenses nationales de R&D
EBIT	<i>Earning before income and tax</i> (Chiffre d'affaires - achat de matières premières et salaires - frais commerciaux - frais R&D)
ECRIN	<i>European clinical research infrastructures network</i>
EER	Espace européen de la recherche
EFPIA	Fédération européenne de l'industrie pharmaceutique
EGA	<i>European generic medicine association</i>
EIGI	Effets indésirables graves inattendus
EMA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
ESBS	École supérieure des biotechnologies de Strasbourg
ESTBB	École supérieure de technologie des biomolécules de Bordeaux
FCPI	Fonds communs de placement dans l'innovation
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FIST	<i>France innovation scientific transfert</i>
GEEC	Groupe d'experts sur les recherches biomédicales
HAL	Hyper article en ligne
HGS	<i>Human genome sciences</i>
HTS	<i>High Throughput screening</i>
ICH	<i>International conference on harmonization</i>
IFREMER	Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer
IGBMC	Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire
IMI	Initiative médicaments innovants
INRA	Institut national de recherche agronomique
INSERM	Institut national de la recherche médicale
IRCAD	Institut de recherche contre les cancers de l'appareil digestif
LEEM	Les entreprises du médicament
JEI	Jeune entreprise innovante
OHMI	Office de l'harmonisation dans le marché intérieur
OMPI	Organisation mondiale de la propriété intellectuelle
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	<i>Over-the-counter</i> (Produits d'automédication)
PCRD	Programme cadre de recherche et développement

PFTV	Plates-formes technologiques du vivant
PGR	Plan de gestion du risque
PI	Propriété intellectuelle
PRES	Pôles de recherche et d'enseignement supérieur
PTT	Protocoles thérapeutiques temporaires
RIO	Réseau inter organismes
SESSI	Service des études et des statistiques industrielles
SDV	Sciences de la vie
TAAM	Transgénèse et archivage d'animaux modèles
USPTO	Office américain des brevets

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 :	Les principales F&A dans le secteur pharmaceutique entre 1996 et 2007.....	19
Tableau 2 :	Exposition des « big Pharma » aux pertes de brevets par rapport aux revenus de base (hors impact des molécules en développement).....	21
Tableau 3 :	Exposition des « big Pharma » aux pertes de brevets par rapport aux revenus globaux (y compris impact des molécules en développement).....	22
Tableau 4 :	Les protéines recombinantes.....	31
Tableau 5 :	Financement des dépenses intérieures de la R&D biomédicale publique par catégorie de financeur en 2003.....	44
Tableau 6 :	Les principales transactions biotech.....	102
Schéma 1 :	Le circuit du médicament en France.....	16
Schéma 2 :	Schéma d'une cellule.....	34
Schéma 3 :	Action de l'herceptine contre le cancer du sein.....	36
Schéma 4 :	Schématisation des dispositifs de financement de la R&D des entreprises.....	53
Schéma 5 :	Les différentes familles d'acteurs positionnées sur le marché des biomédicaments.....	85
Schéma 6 :	Les filières de biomédicament, exemple de formation.....	108

Faisant appel aux connaissances sur le vivant, les biomédicaments répondent à d'importants besoins qui, jusqu'ici, ne pouvaient être satisfaits par leurs homologues classiques.

Leur développement bouleverse l'approche traditionnelle : du médicament pour tous, on passerait au médicament pour chacun.

Le Conseil économique, social et environnemental étudie aussi dans cet avis l'organisation originale de la recherche/production du biomédicament et les nouvelles stratégies des laboratoires pharmaceutiques.