

Industrie pharmaceutique : le rôle de l'innovation

Les activités des entreprises pharmaceutiques se déclinent, selon la chaîne de développement du médicament, de l'innovation jusqu'au marché, avec des acteurs très différents, mais complémentaires. Renforcer l'attractivité de la France implique d'intervenir dans les phases amont du développement de médicaments. La présence d'un tissu de *start-up* est une des principales conditions pour l'implantation des entreprises pharmaceutiques, dont le cœur de métier consiste à conduire au marché les molécules innovantes découvertes par les *start-up*.

**par Jean-Michel Yolin,
Conseil général des Mines**

En partant de la vente du médicament pour remonter à la découverte de molécules nouvelles, les activités de l'industrie pharmaceutique ont des logiques techniques économiques et financières notablement différentes et qui, de ce fait, ne peuvent

que rarement être réalisées de façon compétitive dans la même structure.

Une structure industrielle très spécifique

En aval, il y a les activités de marketing (publicité, visite médicale, organisation de congrès, avantages divers accordés aux personnes ayant une influence dans l'acte de prescription...) qui représenteraient environ 20 % du chiffre d'affaires des « *big pharma* ». Mais avant d'être vendus, les médicaments doivent être fabriqués, avec une production incluant fabrication des matières actives et mise en forme pharmaceutique. C'est de plus en plus une activité marginale dans la valeur ajoutée pour les laboratoires basés sur l'innovation. En cela l'industrie pharmaceutique se rapproche de l'industrie informatique : coûts de développement importants, coûts de (re)production marginaux, sauf pour ce qui concerne la sécurité sanitaire, avec des conséquences financières très importantes en cas de manque de rigueur.

La mise sur le marché de médicaments nécessite en effet des essais cliniques, l'élaboration de dossiers administratifs ainsi que des actions dans le domaine juridique (propriété intellectuelle, gestion des contentieux, procès...). C'est une activité à faible intensité inventive (même si parfois les essais cliniques peuvent fournir des idées pour améliorer le médicament, accroître ses indications, et définir des protocoles thérapeutiques performants) mais c'est l'étape la plus onéreuse dans le développement d'un nouveau médicament au niveau mondial (deux tiers du coût de la R&D) et c'est

celle qui justifie aujourd'hui la constitution de très grands groupes.

On constate que les *me-too* (médicaments analogues à ceux déjà sur le marché) conduisent à des dépenses dans ce domaine plutôt supérieur aux vraies innovations. En effet, il ne faut pas se cacher que les dépenses d'essais cliniques représentent dans ce cas, pour une part non négligeable, une dépense de nature marketing : il s'agit, en apportant des contrats à des leaders d'opinion dans le milieu hospitalier, d'assurer la promotion de l'usage du médicament en question auprès des praticiens et une influence bienveillante pour bénéficier d'une « ASMR ». Cette politique est parfois couronnée d'un succès spectaculaire : par exemple, d'après une étude d'*Accenture*, le Zantac, *me-too* du Tagamet, a, en dix ans, atteint un chiffre d'affaires 8 fois supérieur à celui-ci.

La phase de mise au point des molécules nécessite du personnel de recherche très qualifié

La phase d'essais cliniques est très largement externalisée vers des hôpitaux et cliniques pour les essais, et vers les CRO (*Contract Research Organisations* : plus de 130 en France). Les CRO sont des sociétés spécialisées dans les essais et leur exploitation statistique, le remplissage de dossiers administratifs, l'organisation de la participation de professeurs dans les congrès (production de communication scientifique, organisation des séjours et voyages post congrès, et, semble-t-il, versement de rémunérations complémentaires dans la mesure où les rémunérations directes par les laboratoires pharmaceutiques sont limitées en France à 4,5 k€ par an...).

La mise au point de médicaments commercialisables suppose des travaux de

recherche pour l'élaboration des molécules à utiliser par la suite.

Pour les molécules véritablement innovantes provenant de la recherche « *Discovery* », des phases d'optimisation sont nécessaires pour pouvoir utiliser ces molécules chez l'homme. En général, ces molécules, qui ont prouvé leur efficacité thérapeutique dans des tests *in vitro* ou chez l'animal, présentent des toxicités ou des effets secondaires indésirables qu'il convient de neutraliser : cet « affinage » de la molécule nécessite un travail extrêmement lourd pour analyser et comprendre ces effets, créer de nombreuses variantes et les tester. Cette phase conduit à éliminer un nombre considérable de molécules « candidates ».

Pour les *me-too* ou le perfectionnement de médicaments existants, cette étape consiste à développer une molécule semblable à une de celles existant déjà sur le marché mais en évitant de tomber sous le coup des brevets des concurrents, ou encore de prolonger une de ses propres molécules dont le brevet va tomber dans le domaine public, en y apportant des modifications permettant de déposer un nouveau brevet. Dans cette phase, les recherches visent bien évidemment également à « améliorer » la molécule (réduction des effets secondaires, élargissement des indications thérapeutiques...).

Dans les deux cas cette phase est très coûteuse (30 à 40 % du coût de la recherche pour donner un ordre de grandeur) et nécessite du personnel de recherche très qualifié. C'est une phase cruciale et onéreuse qu'il est très difficile d'externaliser.

La recherche « *Discovery* », phase la plus stratégique

La recherche « *Discovery* » est le stade de la véritable innovation. A ce stade absolument crucial, qui consiste à innover dans les méthodes de soins, il est extrêmement difficile de dissocier la recherche médicale de la recherche sur le médicament. En effet, pour concevoir un nouveau médicament, sauf à opérer comme autrefois en procédant à d'innombrables essais en aveugle (avec un

rendement nécessairement décroissant malgré l'accroissement de la productivité des méthodes de tests), il est indispensable de comprendre les mécanismes de développement de la maladie pour pouvoir créer des molécules permettant de lutter contre elle. Un des axes de développement actuels les plus prometteurs, la bio-informatique, qui procède à partir de modélisation des molécules, fait appel à des mathématiques très élaborées (une molécule d'ADN est en fait un véritable programme informatique).

Cette phase nécessite beaucoup de créativité, et l'expérience montre que cette créativité décroît avec la taille des laboratoires.

Paradoxalement, les fusions - acquisitions auxquelles nous avons assisté ces vingt dernières années, rendues

indispensables par la mondialisation et le coût du développement et de la promotion des nouvelles molécules (en moyenne 800 millions de dollars), ont diminué la capacité d'innovation des entreprises pharmaceutiques. On estime qu'au moins la moitié des molécules véritablement innovantes proviennent soit des laboratoires publics, soit des petites structures de recherche, soit des laboratoires petits et moyens et des *start-up*. D'après Marc Giget, professeur de la chaire d'économie de l'innovation au Conservatoire national des Arts et Métiers, « *ce sont les petits laboratoires et les start up qui sont à la source de l'innovation, l'essentiel des nouvelles molécules vient des petits laboratoires. La part des grands laboratoires est en baisse tendancielle* ». Cette phase la plus stratégique pour l'avenir à long terme des entreprises est paradoxalement la moins onéreuse (5 à 15 % du coût de la recherche soit 1 à 2 % du coût total du médicament), mais c'est aussi la plus difficile à organiser et à manager. Elle nécessite très peu de chercheurs, souvent très jeunes mais de génie (des « graines de prix Nobel ») sans respect pour les hiérarchies, alors que les phases ultérieures impliquent de gros bataillons pas trop inventifs, mais bien organisés et dressés à respecter des protocoles très stricts pour un processus de

recherche « à la chaîne » où un génie créatif trouve aussi mal sa place que Charlot dans « Les temps modernes ».

Les *Big Pharma* que nous avons rencontrés ont toutes aujourd'hui pris conscience de ce phénomène (qu'elles récusent encore avant les grandes fusions en pensant que la « masse critique » s'appliquait à la créativité). Elles ont essayé, avec des succès relatifs, de créer de petites structures très indépendantes à l'abri du management de la R&D, nécessairement très « prussien » : c'est le cas, par exemple, de BioXell (Roche), NovusPharma (Boehringer Mannheim), ProSkelia (Aventis), Basilea (Roche), Newron Pharmaceuticals (Pharmacia Upjohn).

Une deuxième approche utilisée pour augmenter la créativité est de développer une organisation en

réseau permettant des partenariats très étroits avec des structures par nature plus innovantes (recherche publique, *start-up*, « petits laboratoires »... Ces partenariats passent soit par des programmes de recherche en commun avec des équipes mixtes, soit par les participations au capital (*corporate venture*, *R&D partnership*, rachat) soit par des accords de licence pour le développement du produit, voire même des *joint-ventures* avec intérêt à la commercialisation effective...

Des acteurs économiques de logique très différente

De par la diversité de ses activités, l'industrie pharmaceutique est constituée d'acteurs économiques de logique très différente, mais complémentaires.

Les *Big Pharma* ont pour cœur de métier le développement et la commercialisation dans le monde entier de médicaments brevetés. Elles se présentent souvent comme des « *research based companies* ». Il serait au moins aussi exact de les présenter comme des « *merchandising based companies* » : leur véritable puissance se situe au niveau de leur réseau mondial de vente (visiteurs médicaux, réseaux de relation auprès des leaders d'opinion médicaux...) ; la fonction « promotion et

La recherche « *Discovery* » est le stade de la véritable innovation

augmenter la créativité est de développer une organisation en

commercialisation » représente, avec 36 % des effectifs, plus du double de la R&D (15,1 %) (source LEEM), et environ la moitié des nouvelles molécules mises sur le marché ne proviennent pas de leur propre recherche. Cette situation ne fait d'ailleurs que s'amplifier : 3 000 des 4 000 médicaments provenaient en 1993 de la recherche des 50 plus grosses compagnies pharmaceutiques. Malgré les fusions, en 1999, sur les 7 500 nouveaux médicaments il n'y en avait toujours que 3 000 originaires des 50 plus gros (1) : tous les *blockbusters* de Bristol Myer Squibb proviennent de licences (Pravacol, Taxol, Glucophage, Plavix, Avapro) (2).

Accenture dans son « *white paper 2002, a vision for the future* » remarquant que le succès d'un produit dépendait plus de la stratégie commerciale que de ses qualités intrinsèques préconise même d'aller un cran plus loin et de focaliser la *Big Pharma* sur la constitution d'un portefeuille permettant un marketing optimisé en se procurant les produits nécessaires

Paradoxalement, les fusions-acquisitions ont diminué la capacité d'innovation des entreprises pharmaceutiques

Cela permettrait de pallier ainsi la faible productivité de la recherche interne et le fait que les découvertes ne correspondent pas toujours aux besoins des commerciaux « *The current model may be delivering none of the benefits of autonomy and few of the advantages of integration... they will balance risk in the portfolio by sourcing multiple products from multiple R&D partners to ensure their ability to select the right products at the right time. Intranet facilitates collaboration within companies that may be widely dispersed* ». Fin 2002, Bayer indiquait qu'il comptait réduire ses activités dans la Recherche en externalisant notamment sa R&D sur les maladies respiratoires et sur l'asthme (3).

La taille des *Big Pharma* peut également être un élément de fragilité : étant solvables, le moindre problème de sécurité sanitaire peut entraîner des conséquences catastrophiques sur leur marché principal, les Etats-Unis. Il n'est pas rare, en effet, que les indemnités accordées par les tribunaux atteignent des sommes se chiffrant en milliards de

dollars et la simple annonce du retrait d'un médicament peut se traduire par une perte immédiate de capitalisation boursière de plusieurs dizaines de milliards de dollars (voir Bayer ou, plus récemment, le Vioxx en 2004, avec 32 milliards de dollars pour Merck).

Les start-up se trouvent notamment dans le domaine des biotechnologies : ces entreprises, représentant un mouvement foisonnant, avec des fluctuations dans leur développement fortement influencé par des phénomènes de mode très cycliques dans les financements, souvent assuré par le *venture capital* (engouement excessif conduisant à un surfinancement, bulle financière, suivi par une raréfaction des capitaux amenant à l'asphyxie aussi bien les bons que les mauvais projets... nouvel engouement...).

Elles représentent cependant une partie majeure du cœur du processus innovant : pour donner une idée de leur importance

notons qu'en 2001 les 10 principales acquisitions d'entreprises de biotechnologies ont représenté 25 milliards de dollars (4). La majeure partie d'entre elles se développent aux Etats-Unis. Notons toutefois la place significative du Royaume-Uni, de l'Allemagne et surtout des Pays Nordiques.

Les entreprises pharmaceutiques petites ou moyennes sont en général beaucoup plus productives en termes d'innovation que les *Big Pharma*. Pour certains médicaments correspondant à des niches (en particulier ceux qui sont uniquement prescrits par des spécialistes), ces petits laboratoires peuvent aller jusqu'à la commercialisation au niveau mondial : n'oublions pas que le chiffre de 800 M€ considéré comme nécessaire pour développer une molécule n'est qu'une moyenne mais avec des écarts considérables selon le type de molécule : on ne peut donc utiliser ce chiffre de façon mécanique comme beaucoup ont intérêt à le faire. Pour certains créneaux ce chiffre est plutôt de 50 à 100 M€ étalés sur 10 ans et ne justifie donc absolument pas une structure de *Big Pharma*.

Pour d'autres, qui ont un potentiel commercial plus large, et qui nécessitent un

démarchage des praticiens généralistes, il convient de pouvoir s'appuyer sur des réseaux de visiteurs médicaux de grande ampleur (plusieurs dizaines de milliers de commerciaux) et le développement du médicament se fait alors dans le cadre d'un accord de licence ou de partenariat.

Il y a alors parfaite complémentarité entre une structure dont la petite taille permet d'innover (comme Transgène ou Beaufour-Ipsen) et une autre dont la grande taille permet une diffusion mondiale rapide et efficace : c'est sans doute vers de tels « écosystèmes » qu'il faut tendre à aller en créant un environnement propice au développement complémentaire de chacune de ses composantes.

Certains laboratoires peuvent être considérés comme non innovants (ou anciennement innovants). Ces PME dépendant très fortement de leur créateur ont été en général très innovantes à une certaine époque mais l'entreprise a parfois vieilli avec son fondateur (ceci n'est pas spécifique au secteur de la pharmacie), et elle a décroché de la course. Leur stratégie consiste alors souvent à essayer de se vendre au meilleur prix (ce qui règle également des problèmes de succession souvent difficiles pour des entreprises bâties autour d'une très forte personnalité) : c'est ce que l'on pourrait appeler « la stratégie du chant du cygne » (qui est extrêmement payante). Celle-ci consiste alors à supprimer ce qui reste de la recherche (centre de coût immédiat à profit éventuel et différé) et à augmenter les investissements en « promotions » pour doper les ventes, améliorer le bénéfice à court terme et donc améliorer les ratios qui permettent d'évaluer la « valeur » du labo. Elles présentent ainsi également un profil séduisant pour un investisseur étranger : un réseau de commerciaux bien introduits dans le milieu médical sans trop de frais généraux. Cette stratégie correspond souvent à des labos petits et moyens (mais ce n'est clairement pas le cas de tous les labos petits

(1) Parexel's pharmaceutical sourcebook.

(2) MedAd News nov 2000, cité par accenture.

(3) Les Echos 13 novembre 2002.

(4) Source : PriceWaterhouseCooper.

et moyens, loin de là) mais ce peut être aussi le cas de *big pharma* au pipeline dégarni.

Fabrication des principes actifs et des génériques

Parmi les acteurs de l'industrie pharmaceutique, on trouve également des entreprises chimiques capables d'élaborer des molécules complexes et d'une grande pureté.

Autrefois la fabrication des principes actifs était au cœur stratégique des grandes entreprises pharmaceutiques (notamment des entreprises allemandes, suisses ou de Rhône Poulenc), l'origine de ces entreprises était dans la fourniture de produits chimiques (notamment les colorants) pour l'industrie textile et l'industrie du cuir (d'où leur localisation le long du Rhin car leurs clients avaient besoin de beaucoup d'eau pour la teinture ou le traitement des peaux). Leur maîtrise des processus complexes de la chimie fine les a conduites à se développer dans le secteur particulièrement rémunérateur de la pharmacie. Aujourd'hui la fabrication n'est plus stratégique pour les *Big Pharma* (en termes de *know-how*) et elle est marginale dans la structure de prix de revient (si l'on met à part certains produits issus des biotechnologies). Ceci ne signifie pas, bien entendu, que les entreprises puissent s'en désintéresser totalement car un manque de rigueur dans la fabrication peut avoir des conséquences financières de très grande ampleur. Une tendance se dessine donc vers la sous-traitance, soit pour des raisons de prix de revient (molécules chimiques) soit pour des raisons de maîtrise technologique (produits issus des biotechnologies, fabriqués par des *start-up*) et il est symptomatique de constater que les trois grandes entreprises pharmaceutiques allemandes, leaders mondiaux il y a vingt ans ont aujourd'hui disparu de la liste des vingt premières entreprises du secteur.

On note une tendance à la délocalisation de cette activité en Chine et en Inde où l'on trouve, dit-on, des productions d'une meilleure qualité qu'aux États-Unis avec des coûts très inférieurs et une flexibilité plus grande (il est en effet plus

facile d'y recruter du personnel de haut niveau d'éducation pour ce type de travail). On ne peut que s'interroger à terme sur notre capacité à conserver des activités industrielles de ce type avec du personnel gagnant plus d'argent, travaillant moins, de façon moins flexible et en n'étant pas plus performants, alors que les frontières s'ouvrent, que les transports sont de plus en plus rapides et de moins en moins coûteux. Certes, à court terme, on peut consommer le capital accumulé et faire des emprunts pour maintenir cette situation, mais pour combien de temps ?

Des entreprises assurant la mise en forme pharmaceutique, le façonnage, font également partie du paysage de l'industrie pharmaceutique. Fabrication de poudres, gélules, produits injectables, comprimés... : cette activité peut être sous-traitée dans des entreprises spécialisées sans difficultés particulières. Ce secteur d'activité ne se différencie guère des autres activités de production de biens de consommation.

Les fabricants de génériques sont apparus relativement récemment parmi les acteurs de la pharmacie. Il peut s'agir d'entreprises intégrées assurant la fabrication des matières actives, la mise en forme pharmaceutique, l'obtention des autorisations de mise sur le marché, la gestion des contentieux avec les titulaires des droits de propriété intellectuelle du médicament copié et la commercialisation. Il s'agit là d'une industrie de commodité, donc avec des marges faibles et la nécessité de production de gros volumes. Elle devrait progressivement évoluer vers des structures très capitalistiques et de très grande taille et il n'est pas exclu qu'elles soient pilotées, en grande partie pour les raisons que nous avons vues plus haut (prix de revient, qualité de la main-d'œuvre, flexibilité, qualité dans la fabrication), par des entreprises indiennes ou chinoises (comme cela commence à être aujourd'hui le cas dans l'électronique).

On voit également des modèles d'entreprise virtuelle : dans ce cas, le génériqueur est le coordinateur des différents acteurs pour quelques médicaments

(producteur de matières actives, entreprise de mise en forme pharmaceutique, cabinets d'avocats pour les autorisations administratives et les contentieux sur les brevets, entreprises de logistique...): cela peut être alors des structures extrêmement légères.

Aux États-Unis ces deux modèles ont un point commun : l'absence de marques. Les génériques d'une molécule étant par définition identiques les uns aux autres, ils sont sélectionnés uniquement sur le prix et la marque n'a de ce fait aucune importance sur les ventes et, à l'inverse, le coût du développement de

celle-ci lui ferait perdre de sa compétitivité. Avoir des génériques de marque paraît donc un contresens et ne se justifie qu'en cas d'avantages donnés artificiellement par les pouvoirs publics aux produits de marque (comme le PPRS en Grande-Bretagne).

En France, sur les 50 entreprises référencées dans ce domaine auprès de l'Afssaps, seule une douzaine sont véritablement actives (Merk Génériques, Bayer Classics, RPG Aventis, EG Labo/Eurogenerics, Biogaran, Irex Laboratoires, G. Gam, GNR Pharma, Ratiopharm). Les génériques de marque laissent rapidement la place aux génériques sous dénomination commune internationale.

Toutes ces entreprises ont en commun une philosophie « *low cost* », qui implique un style de gestion, « l'entreprise minimale », radicalement différent des laboratoires pharmaceutiques classiques et, comme dit le patron d'Easy Jet, « les dinosaures ne peuvent produire que des bébés dinosaures ». Il est donc peu probable que des laboratoires puissent se reconverter ou se diversifier avec succès dans cette activité : comme on a pu le constater dans le transport aérien, la distribution ou le téléphone, les entreprises historiques ayant essayé de faire du « *low fare* » sans être capables de faire du « *low cost* » se sont ruinées et il est moins périlleux de changer de secteur professionnel que de philosophie de gestion.

Comment attirer

On note une tendance à la délocalisation de la fabrication des principes actifs en Chine et en Inde

la recherche : atouts et handicaps

Au cœur de l'enjeu, la recherche « Discovery », l'endroit où l'on conçoit des molécules véritablement nouvelles est tout à la fois :

- celle qui coûte moins cher ;
- celle qui est la plus déterminante pour l'avenir de l'industrie pharmaceutique (et aujourd'hui nombre de *big pharma* manquent de molécules nouvelles pour remplacer celles dont les brevets arrivent à expiration) ;
- celle qui implique le plus les pouvoirs publics (recherche publique, création de jeunes entreprises innovantes, environnement juridique et social, qualité de la formation scientifique...) ;
- celle qui a le moins de contraintes de localisation, son principal critère de localisation étant une recherche de très haut niveau dans le domaine médical, innovante et travaillant en osmose avec l'industrie (c'est clairement la raison mise en avant par Mark Fishman, le patron scientifique de Novartis, pour justifier son implantation à Boston) ;
- celle que l'on peut le plus facilement encourager sans encourir l'ire de Bruxelles.

C'est donc clairement celle qui doit être au cœur de toute politique industrielle et il convient donc de créer les conditions pour l'attirer dans notre pays.

Or, quels sont nos atouts et de nos handicaps pour attirer cette recherche ?

Quelles sont les mesures à prendre pour augmenter l'attractivité du territoire français ?

Vu de l'étranger

l'exigence première est remplie : notre recherche est de bonne qualité, notamment en ce qui concerne les biotechnologies (génétique, protéinique...) et la bio-informatique (pour lesquelles le très haut niveau mathématique reconnu à notre pays est un atout essentiel) et qui sont considérées comme au cœur des révolutions futures.

Trois handicaps sont cependant montrés du doigt :

- en termes de volume des fonds publics investis dans la recherche en

biotechnologie et sciences médicales par rapport à l'Allemagne, la Grande-Bretagne et, surtout, l'Amérique du Nord (il conviendrait sans doute d'augmenter de façon notable l'effort dans ce domaine) ;

- en termes de qualité de la coopération public/privé, car certains laboratoires publics de qualité ont encore le sentiment de « perdre leur âme » en travaillant « au profit » des entreprises pharmaceutiques et, de ce fait, ne sont pas un facteur d'attractivité ;
- enfin, en termes de création de *start-up* innovantes issues de la recherche.

Mais le reproche principal est que notre système n'est pas capable de retenir les jeunes talents : la qualité de la recherche de pointe dans un pays ne repose pas sur des régiments de chercheurs fonctionnalisés mais sur une dizaine de « nobélisables » chaque année. Pour les retenir, il faut les payer au tarif international, mais surtout être en mesure, si la qualité de leurs projets le mérite, de leur donner très vite les moyens matériels de mener ceux-ci à bien.

Pour attirer les jeunes chercheurs les plus brillants, français ou étrangers, il convient de leur permettre de se placer dans la compétition à égalité avec les mandarins du système. Des organismes comme Pasteur et l'Inserm (programme Avenir) travaillent actuellement à trouver des solutions juridiques à ce défi, les règles de gestion actuelles ne le permettant pas. Des patrons américains nous ont indiqué

La recherche « Discovery » est celle qui implique le plus les pouvoirs publics

leur surprise de voir que tout le gigantesque investissement en matière de formation - dont la quintessence de la production était cette poignée de chercheurs brillantissimes - était récupéré par les Etats-Unis pour une bouchée de pain. Ils ont été également étonnés que nous n'orientions pas plus d'ingénieurs de grandes écoles, hautement sélectionnés. Leur formation est particulièrement adaptée à un certain nombre des nouveaux champs scientifiques qui s'ouvrent, dans ces nouveaux domaines qui nécessitent des compétences scientifiques allant bien au-delà

de la biotechnologie traditionnelle, notamment pour la bio-informatique ou la recherche *in silico* prend une part grandissante à côté de l'*in vitro* et de l'*in vivo* (le nouveau centre de recherche de Novartis et sa direction mondiale Recherche est installée au MIT qui est une grande école d'ingénieurs).

Il conviendrait donc en priorité :

- de définir statuts et structures permettant de retenir les jeunes chercheurs les plus brillants en leur donnant des chances analogues à celles qu'on leur offre outre-Atlantique ;
- de développer les biotechnologies dans les grandes écoles scientifiques qui drainent les étudiants les plus brillants dans le domaine scientifique non médical.

Renforcer la recherche publique française

Pour renforcer la recherche publique française et, surtout, les partenariats de recherche entre laboratoires publics et entreprises pharmaceutiques, il conviendrait de mettre en place une procédure de financement sur projet ayant l'excellence et la coopération industrie/recherche pour seuls critères, dotée de 100M €/an.

Si nous voulons conserver une industrie pharmaceutique en Europe et ne pas devenir de simples comptoirs de vente, il convient d'accroître considérablement notre effort. En 1990, l'Europe consacrait à la R&D publique 8 milliards d'euros, contre 5,3 aux Etats-Unis ; en 2001 ces chiffres étaient de 18,8 pour l'Europe et 26,4 aux Etats-Unis. Pendant cette même période, le pourcentage de la recherche exécutée par les groupes européens en Europe est passé de 73 à 59 %. Pire, en ce qui concerne la recherche publique en science de la vie, l'écart des dépenses par habitants est de 1 à 3,3 entre notre pays et les Etats-Unis (5) !. Notons également que sur le plan de la Défense nationale il pourrait être considéré comme inacceptable de ne pas disposer de compétences autonomes pour

(5) Source LIR sept 2002.

faire face au bio-terrorisme ou à une grave épidémie.

Pour que les fonds, nécessairement très inférieurs à ce qui permettrait de combler cet écart, obtiennent le maximum d'efficacité, il conviendrait de mettre en place une procédure de financement sur projet ayant l'excellence et la coopération industrie/recherche pour

Notre système n'est pas capable de retenir les jeunes talents

seuls critères. A cette fin, il conviendrait de mettre en place un mécanisme d'appel à projet qui :

- financerait uniquement des projets associant labos publics et industrie pharmaceutique et pour lesquels seuls les premiers recevraient des fonds (en effet, les entreprises conviennent que l'enjeu pour elles n'est pas de recevoir des subventions mais de bénéficier du potentiel d'innovation du labo) ;
- profiterait de la mécanique mise en place par le ministère de la Recherche dans le cadre des réseaux nationaux de recherche, avec son comité stratégique pour définir les thèmes prioritaires, et son comité scientifique pour auditer la qualité des projets (il faudra peut-être

au départ un quota « jeunes équipes » pour corriger les us et coutumes actuelles qui prennent trop en compte les références dont une jeune équipe ne peut se prévaloir) ;

- travaillerait pour la santé publique ; c'est là que se préparent les innovations thérapeutiques de demain, que se forgent les compétences nécessaires

au maintien d'une industrie pharmaceutique sur notre sol et dont les pouvoirs publics ont besoin pour mener leur politique dans ce domaine.

Il ne serait pas illogique que ce qui était investi de façon détournée, via les prix par le budget de la santé, le soit maintenant de façon plus directe, via l'abondement de ce fonds par le budget « santé », par l'affectation d'une partie des ristournes transitant par la CNAM, ou par une contribution volontaire proportionnelle au chiffre d'affaires, versée par les laboratoires pharmaceutiques, dans le cadre de la négociation Etat-LEEM comme dans le « *pacto* » espagnol.

L'écart entre notre effort de recherche rapporté au PIB étant dans ce secteur de 1 à 3 par rapport aux Etats-Unis (6), il conviendrait d'affecter au minimum 100 M€ /an (c'est la somme décidée par les Espagnols) pour avoir un impact significatif. Cette somme devant normalement être abondée au niveau européen par le PCRD. A noter que les Allemands et les Japonais prennent également des initiatives de cet ordre.

Il convient de poursuivre et d'amplifier les mesures prises pour favoriser la création et le développement de *start-up* en privilégiant le secteur des biotechnologies :

- statut des chercheurs créateurs, conseils, administrateurs ;
- capital d'amorçage (comme Bioam), aide de l'Anvar ;
- gestion de la propriété industrielle des labos publics ;
- fiscalité (JEI, CIR, *stock options*, réduction d'ISF pour les *Business Angels*...) ;
- incubateurs spécialisés (bio-incubateurs comme Paris-Biotech) ;

(6) Rapport Pharmafrance – mai 2004- A Masson.

- marques de reconnaissance sociale.
En agissant sur ces différents leviers :
ressources humaines, collaboration
entre recherche publique et entreprises,
développement des *start-up* sources
d'innovation, nous pourrions rendre le
territoire français plus attractif, et notre
industrie plus compétitive. ●