

Les conditions de sélection des projets de recherche dans l'industrie pharmaceutique

Exploration chez Sanofi-Aventis

Les critères de sélection des projets dans la recherche pharmaceutique obéissent à des logiques à la fois scientifiques et financières, et structurent la relation complexe entre l'entreprise et ses chercheurs. Une recherche de terrain éclaire cet enjeu stratégique.

par **Philippe ROZIN***, Chercheur au Ceros, Université Paris X

L'objet de cet article est de jeter un éclairage sur une dimension très opaque de la décision dans les entreprises pharmaceutiques : les critères qui permettent d'expliquer le processus de sélection des projets de recherche. Nous nous sommes essentiellement polarisé sur Sanofi Aventis. Nous avons interrogé une trentaine de chercheurs en activité (comprenant des responsables de projets) et six scientifiques retraités. Cet article a plusieurs visées : revenir sur la constitution des projets de recherche dans les *big pharma*, en détaillant les différentes phases des projets de recherche. Dans une première partie, nous détaillons la constitution du processus de recherche dans l'entreprise, avant de nous intéresser à la structure du projet de recherche proprement dite. À la suite de ces éléments, nous exposons les résultats que nous avons obtenus dans la troisième partie de cet article : il s'agit du suivi d'un projet de recherche ayant abouti à la commercialisation d'une molécule, l'Arava.

Il faut noter que les éléments que nous avons obtenus l'ont été, la plupart du temps, sous le couvert de l'anonymat. Par ailleurs, les informations qui nous ont été communiquées sont, par nature, parcellaires. Les projets de recherche et les modèles de rationalisation des équipes sont des secrets industriels précieux pour ces laboratoires ; aucun des interlocuteurs que nous avons

rencontrés (que ce soit d'une manière directe ou informelle), ne nous a révélé d'éléments adéquats sur ce sujet. Notre objet est ici de comprendre comment les projets de recherche sont sélectionnés, avalisés tant par les chercheurs que par le management (la direction scientifique) d'un grand laboratoire pharmaceutique. Deux hypothèses sont développées : dans un premier temps, l'idée que le projet de recherche n'est ni entièrement tourné sur des préoccupations totalement « marchandisées » (Merton, 1983), ni totalement déterminé par des critères purement scientifiques, mais plutôt un moyen terme, obéissant à une logique très particulière ; la deuxième idée ramène précisément au processus de décision, qui repose sur une logique d'estimation du coût des essais cliniques, poste qui, en l'espèce, représente le volume de dépenses le plus important. Nous nous appliquons essentiellement à comprendre la logique de recherche à partir du projet proprement dit et du lancement des phases d'études cliniques. Cet article est fondé sur des entretiens semi-directifs (obtenus difficilement) sur un panel de trente chercheurs comprenant trois directeurs de projets, dont un directeur de centre de recherche spécialisé dans un département précis du groupe Sanofi.

* Docteur en Mathématiques, Doctorant dernière année en finance.

APPRÉHENDER LA R&D DANS UNE ENTREPRISE SPÉCIALISÉE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE

Premier constat : dans l'industrie pharmaceutique, pour un médicament moyen, 100 000 molécules sont testées dans les premières phases. 20 ou 30 molécules seulement sont sélectionnées. Chaque phase de test (en moyenne 4) représente de un à deux ans de travail. Les tests effectués visent, particulièrement, à mesurer des incidences expérimentales sur des interactions de produits chimiques et les réactions de certaines cellules à certaines doses du produit. La dernière phase – la soumission au contrôle des agences de notation – prendra en moyenne trois ans, même si ces tests peuvent s'effectuer dès la clinique. Des tests répétés d'efficacité et d'innocuité sur les principes actifs de ces molécules doivent être effectués. Les agences européennes et américaines (FDA) réglementent de manière très précise l'application du *testing* sur les molécules. Sur les 20 ou 30 molécules retenues, seules 3 ou 4 seront conservées (après la phase des essais précliniques sur les animaux). La méthode du *screening*, ou du ciblage, est la méthode la plus utilisée.

La plupart du temps, les principes sont très complexes à élaborer dans des configurations très difficiles à reproduire ; ce sont donc des plateformes robotiques qui effectuent ces opérations très délicates. Le *screening* à haut débit et la chimie combinatoire ont accéléré le processus de listage des molécules et renforcé encore les enjeux du contrôle stratégique de la technologie pour leur développement.

LES PROTOCOLES DE TESTS CLINIQUES

Les essais cliniques peuvent être effectués par l'industrie pour faire la démonstration de l'efficacité et de la sécurité du produit, ou grâce au concours des institutions publiques – essentiellement à l'initiative des centres hospitaliers universitaires, des Pouvoirs publics, les CNAMTS (par exemple, pour la France) – pour évaluer des actions de soins ponctuelles. Les premiers se découpent de la manière suivante :

- les éléments constitutifs du dossier d'autorisation de mise sur le marché (essais précliniques, et cliniques de phases I, II et III) ;
- les essais *marketing*. Ces essais sont effectués dans différents pays où l'entreprise souhaite commercialiser son produit, afin de répondre aux interrogations du corps médical. L'industrie pousse à ce que les *guidelines* se rapprochent des nécessités industrielles du développement du médicament. Ces essais sont un moyen de communication important. Ils permettent une meilleure reconnaissance locale de la compétence scientifique de l'entreprise par le corps médical, ainsi qu'un accès plus direct aux prescripteurs centraux que sont les chefs de services hospitaliers.

Les essais sont, bien sûr, la clé du médicament. Ils constituent le résultat des interactions entre les laboratoires et les agences de notation. Ces interactions contribuent à faire évoluer très sensiblement les projets de recherche, dès l'origine. Les résultats de ces essais ont un effet décisif sur la rentabilité future du produit, qui croît avec l'efficacité et la sécurité comparatives.

LES DIFFÉRENTES PHASES DE RECHERCHE

Les essais précliniques et le passage à l'expérimentation animale

Il s'agit de tests réalisés *in vitro* (donc sur des tissus organiques) et *in vivo* sur l'animal. Les résultats ont une double vocation : garantir, d'une part, la sécurité avant d'envisager le passage à une expérimentation sur l'homme, en s'assurant de la probité des effets toxicologiques (toxicité aiguë et chronique), tératogènes pour les risques de cancer, dermatologiques, etc. ; favoriser, d'autre part, la précision des connaissances sur la mesure d'incidences négatives qui donneront lieu à des contre-indications spécifiques sur l'utilisation de ce produit avec d'autres traitements.

Une première évaluation sur les organismes humains est effectuée également sur un plan anticipé : la mesure des tests précis qui seront effectués dans les essais cliniques s'appliquera à mesurer des éléments qui auront été plus précisément déterminés dans cette phase de test. Des comparaisons suivies entre les résultats obtenus sur l'animal et sur l'homme sont soigneusement notées. Ces résultats sont très importants : ils permettent de marquer le degré d'avancement des protocoles de tests en cours et d'ouvrir le dossier des tests à effectuer sur l'homme. Ces modèles, la plupart du temps, sont fondés sur des protocoles de tests antérieurs, qui permettent, par spécialité, de donner une sorte d'habitude pratique aux scientifiques, facilitant, par là-même, le suivi des contraintes imposées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les essais cliniques de phase 1 : tests de toxicité et analyse du produit sur les phases de traitement visualisées

A partir du moment où le produit a été testé positivement sur l'animal, il passe en phase clinique 1. Cette phase se caractérise par la sélection d'un échantillon très limité de patients. Les attentes sur ces tests se concentrent donc essentiellement sur des mesures préliminaires qui n'auront ni la robustesse, ni la rigueur des phases ultérieures, mais permettront de mesurer et d'identifier les critères de réussite du produit en même

temps que la délimitation du ciblage thérapeutique. Il s'agit de tests de tolérance (principalement sur des mesures cliniques de toxicité) sur des hommes ou des femmes sains, qui ne sont donc pas directement affectés par la maladie traitée par la molécule expérimentée.

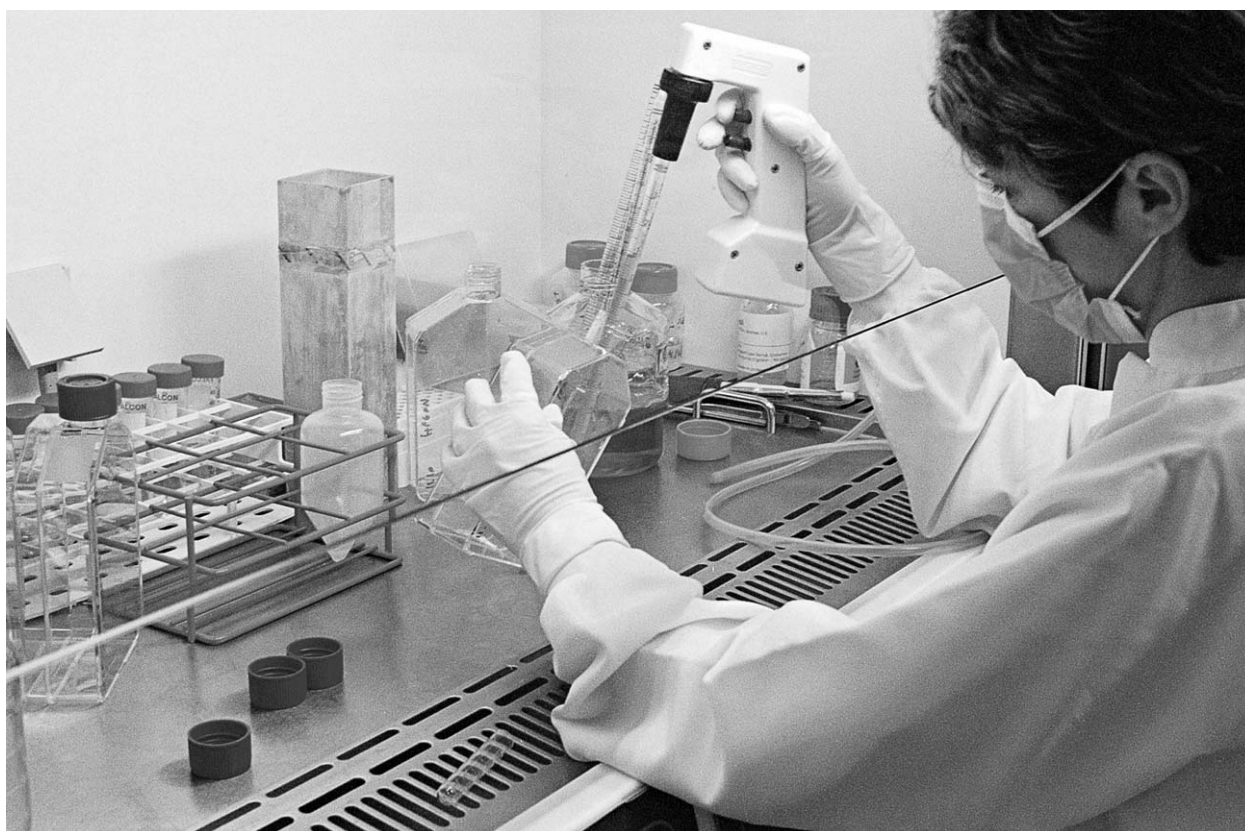
Les essais cliniques de phase II : l'évaluation réelle de l'efficacité sur l'homme

Ces tests, effectués sur des personnes malades (phase II), nécessitent une expérimentation plus poussée. Deux phases sont généralement appliquées : la phase A est de nature plutôt exploratoire : elle vise à tester l'efficacité du produit sur l'homme ; la phase B

permettent d'envisager des scénarii de sorties de crise si le protocole existant s'avère, en l'espèce, inopérant ou peu fructueux.

Les essais cliniques de la phase III : des tests validés à grande échelle

Ces tests représentent en général le poste budgétaire le plus important pour les entreprises pharmaceutiques. L'objectif est de vérifier les hypothèses émises en phase II. Chose très importante : cette phase permet de déboucher potentiellement sur l'AMM délivrée par les instances publiques habilitées, ce qui explique donc la tension très forte qui pèse sur les chercheurs à



© Olivier Culmann/SANOVI AVANTIS

Le projet de recherche aboutissant à la commercialisation d'une molécule obéit à une logique très particulière (mise en culture de cellule chez Sanofi Aventis).

permet, en quelque sorte, de raffiner les indications et de cibler les points éventuels de défaillance du produit. Ces tests sont très précieux pour la posologie, les voies d'administration et la galénique du produit. Plusieurs spécialités se croisent sur ces tests et des banques d'informations préliminaires sont ouvertes et consultables sur le réseau interne de l'entreprise par des spécialistes issus de plusieurs spécialités dans les laboratoires. On appelle ces études «études de choix de dose» ou *dose ranging*. Des hypothèses plus fiables sont faites ensuite sur l'action du médicament ; elles visent en particulier l'expérimentation de protocoles alternatifs de tests, qui

partir de ce niveau d'expérimentation. Une méthodologie d'essai randomisée est appliquée. Le projet qui parvient à ce terme expérimental est définitivement validé. Des sécurités budgétaires très importantes ont été allouées (les allocations budgétaires ont été validées au plus haut niveau et des rallonges supplémentaires sont accordées potentiellement, en fonction de l'évolution de ces tests, assez rapidement). L'identification thérapeutique a été soigneusement choisie. On insiste surtout sur la première identification, qui fera l'objet d'une demande de mise en circulation sur le marché.

Des *guidelines* assez fortes aident à la fois à déterminer la nature des produits recherchés par ces institutions et à corriger la structure de validation des tests mis en œuvre. Ces interactions révèlent, à ce point précis, la compatibilité entre le projet de recherche, l'innovation fondamentale dont il est porteur et son caractère réalisable.

LES CONTRAINTES CONCURRENTIELLES AFFECTANT LE DÉVELOPPEMENT DES PRODUITS

Les étapes de développement sont, par nature, de plus en plus courtes. Les entreprises ont fait des efforts importants dans l'organisation des tâches à accomplir pour le développement d'un projet. Un raccourcissement de la durée moyenne de développement d'un nouveau médicament est tout naturellement observé depuis dix ans. Les entreprises pharmaceutiques cherchent à atteindre en quelque sorte le chemin critique qui conduit à l'innovation initiale et au repérage, en interne, d'une technologie et d'un protocole permettant d'atteindre la réalisation d'un projet reconnu par le marché. Des contraintes de plusieurs ordres s'imposent dans le déroulement du processus : d'un côté, en effet, la productivité de la molécule et du programme de recherche, qui passe par la mise au point idoine de la technologie, de l'autre, l'achèvement du processus de recherche par un développement interne qui respecte la cohérence des étapes du projet de recherche. La toxicité chez l'animal doit être totalement circonscrite avant de passer au développement chez l'homme.

LES STRATÉGIES DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les sources d'incertitude dans l'évaluation du profil thérapeutique sont bien sûr multiples. L'existence (ou non) d'un modèle animal fiable (essais précliniques), la taille de l'échantillon de patients traités, soit directement par le laboratoire *via* un contrat avec un établissement public (un CHU par exemple), soit par un autre intermédiaire. Les médicaments sont de plus en plus sélectifs, et les agences d'évaluation également de plus en plus regardantes sur les interactions nuisibles entre différents traitements. Il faut noter, par ailleurs, que les marchés considérés comme « larges » sont, pour la plupart, relativement bien couverts ; les vides thérapeutiques concernent des populations de plus en plus ciblées, qui réclament des technologies de pointe pour être sélectionnées. Les efforts spécifiques de ciblage sur ces échantillons sont en passe de devenir les informations les plus cruciales convoitées par les laboratoires privés du monde entier. Un marché gigantesque, de mieux en mieux couvert par des agences indépendantes dont le travail consiste à établir et à livrer, parfois clé en main, ces gammes d'échantillonnages, s'est progressivement mis en place.

LE CIBLAGE THÉRAPEUTIQUE ET LA MULTIPLICATION DES VECTEURS DE RISQUE

Le ciblage thérapeutique est très important. Il touche à la détection précoce de la capacité de l'entreprise à identifier convenablement les priorités fondamentales que son médicament peut circonscire et traiter. Le profil thérapeutique comporte par définition trois paramètres :

- la cible thérapeutique : quelle pathologie la molécule vise-t-elle et avec quelle sélectivité ? L'indication du futur médicament est donnée en amont à proportion de ses ambitions et du degré de validation que l'entreprise accorde à son niveau réel d'efficacité mesurée avant sa commercialisation ;
- l'efficacité et les effets secondaires tolérés après le traitement sur la cible identifiée. S'agit-il d'un traitement symptomatique, curatif, palliatif, préventif, voire qui diminue les effets secondaires de produits existants ? Est-ce que la toxicité de ce produit, en regard, particulièrement, de la toxicité de produits concurrents et des normes établies par les agences pharmaceutiques, est tolérable ? Sinon, comment la diminuer significativement ?
- le mode d'administration et la forme galénique du produit sont-ils simples ? Y a-t-il une instabilité telle du principe actif qu'un mode d'administration galénique approprié doive être trouvé ?

Les sources d'incertitude dans les protocoles sont multiples : l'existence, tout d'abord, d'un modèle animal fiable (ciblage précliniques), la taille même de l'échantillon (les essais cliniques) et la validation des conditions expérimentales dans un calendrier donné. Sur les retards qui peuvent survenir et avoir une incidence lourde sur la faisabilité du projet, on note, en particulier, des retards liés à l'incomplétude d'une information et à la nature du risque encouru par l'investissement et des phénomènes de sous-rentabilité économique, qui sont mesurés par des tests spécifiques de dépréciation (dont aucun des contrôleurs que nous avons rencontrés n'a voulu nous révéler le détail).

Sur la question spécifique des coûts, on peut décomposer la rentabilité en deux parties, en effet :

- le revenu agrège la taille du marché où la molécule est intégrée, ainsi que la part de marché, le prix de la molécule et ses contraintes de remboursement ;
- les coûts regroupent *a priori* les coûts de R&D (et surtout des essais cliniques), la promotion et la production.

LA PROBLÉMATIQUE DE LA PRIORITÉ INDUSTRIELLE

Pour le principe actif, il faut distinguer une nouvelle entité biologique (NEB) et une nouvelle entité chimique (NEC). Cette question est cruciale pour la

logique stratégique des projets : un projet correspond, en effet, non seulement à l'individualisation de composants mais aussi à la maîtrise de compétences profondes dans l'entreprise. Le retrait d'un projet coïncide, de la même façon, avec l'abandon d'une spécialité technologique précise (1).

Aujourd'hui, la plupart des médicaments sont des NEC pour lesquelles la propriété industrielle est acquise, le brevet ayant donc un faible rôle discriminant dans la prise de décision. Cette répartition est remise en question avec la part croissante des biotechnologies qui envahissent différents domaines de l'activité de recherche en entreprise. L'accès au droit de la propriété intellectuelle est beaucoup plus ambigu. Les technologies brevetables ont un domaine d'accès qui excède la dimension purement commerciale des brevets ; de fait, un certain nombre de laboratoires de génériquage profitent de ce flou pour attaquer la pertinence du titre de propriété incorporel. Certains concurrents laissent en effet courir le brevet avant de remettre en cause la pertinence du brevet déposé par la firme qui a effectivement développé cette technologie. Les biotechnologies ont donc favorisé une certaine fragilité dans la défense des titres de propriété habituels. La question de la propriété industrielle est en général élucidée après la phase 1.

LA SÉLECTIVITÉ DES MOLÉCULES SUR LES MARCHÉS

Des stratégies mixtes de préférence institutionnelle imposent une sélectivité complexe sur les molécules. Les organismes publics de validation des molécules jouent de plus en plus, pour les molécules qui n'ont pas démontré une évidence d'efficacité thérapeutique marquante, sur une politique de baisse de prix. L'ambition est de proposer sur le marché des molécules accessibles, qui n'ont pas l'efficacité thérapeutique requise par les prétentions affichées par les laboratoires, mais qui peuvent démontrer des seuils d'efficacité relatifs et combler un vide dans la demande thérapeutique disponible. La primauté du découvreur – celui donc qui a imposé sa molécule en premier pour une affection répandue (une affection considérée comme une cible prioritaire par l'industrie) – se pérennise très longtemps (Cockburn, Henderson, 1994) : elle caractérise en effet une forme

(1) L'exemple le plus fameux est probablement la perte d'influence de Glaxo-Wellcome (devenu Glaxo Smith Kline), qui n'a pas su conserver ses compétences dans le domaine des antiulcéreux après le succès commercial de sa molécule vedette, l'Azantac, dont le brevet est aujourd'hui tombé dans le domaine public. Ses atouts commerciaux et ses compétences technologiques ont fondu après cette perte du brevet et l'exploitation concurrente des technologies par d'autres firmes du secteur pharmaceutique pour des coûts bien moindres.

(2) Hauray, B., *L'Europe du médicament : Politique – Expertise – Intérêts privés*, Presses de Science-Po, 2006.

de « capacité d'attrition » de la molécule sur le marché, que les conditions normales d'un marché concurrentiel ne peuvent permettre d'éliminer puisque le marché pharmaceutique ne correspond pas à la logique de ces contraintes concurrentielles.

Le seuil stratégique pour le laboratoire qui a introduit cette technologie tient à sa capacité de maintenir la prédominance sur la molécule et de développer une relance suffisamment efficace pour éviter un effet de rattrapage par un autre laboratoire. Ce laboratoire, en s'adressant à des prescripteurs mieux formés (leurs attentes ont été en quelque sorte mieux ciblées avec la première molécule), peuvent avantageusement se glisser dans l'interstice et profiter de la chance qui leur est ainsi opportunément offerte. L'augmentation des coûts de R&D et la compétition pour les accréditations sur les molécules cibles sur différents marchés internationaux considérés comme prioritaires (USA, Chine, Japon, Europe) accroissent encore les niveaux d'opportunisme des groupes pharmaceutiques internationaux. La rentabilité n'est donc pas forcément aussi importante que pour d'autres secteurs. Grabowski et Venron (1994) l'ont en effet démontré, dans une étude, restée fameuse, qu'ils ont consacré à des secteurs pharmaceutiques comprenant une très forte R&D (les auteurs évaluent la production de *cash-flow* générée par les médicaments en élaborant un modèle permettant d'évaluer les revenus futurs).

Ils évaluent, entre 1994 et 1995, un retour sur investissement de 11,1 %, au lieu des 25 % communément admis. L'argent investi dans le préclinique ne voit un retour que 8 ou 12 ans plus tard et implique des coûts actualisés très importants. Le flux d'investissement, contrairement au flux des produits qui ne coûtent rien à l'entreprise, est donc, *a priori*, assez peu rentable. Cette étude est assez partielle. Elle ne prend en compte ni les modalités de calcul des dépenses de l'entreprise en R&D, ni la stratégie de valorisation, qui induit précisément une augmentation du retour sur le développement de produits qui ne coûtent rien à l'entreprise, une fois lancés.

L'ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE DANS LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT

Le rôle de la recherche exploratoire dans la R & D

Une politique du médicament, orientée sur une détection précoce des innovations à la fois dans l'organisation (gouvernance) et sur le marché (l'investissement stratégique) produit, selon l'expression de Hauray (Hauray, B., 2006 (2)), une forme de contrainte permanente d'ajustement chez les concurrents externes. Des industries nouvelles se développent constamment dans le domaine pharmaceutique, et des activités alter-

natives, orientées sur le médicament, modifient la structure du marché (Lev, 2003 ; 2001¹). On observe que la place de ces investissements s'est accrue avec les regroupements d'actifs et la chasse systématique aux brevets ; ces démarches visent, pour la plupart, à accroître ou à renforcer la position concurrentielle de la firme dans son environnement. Deuxième paramètre : le poids et l'influence de médicaments génériques, qui appellent des stratégies de protection anticipée visant spécifiquement la valorisation et l'extension des droits sur les titres technologiques. La question de l'intégration des processus de recherche dans une logique de croissance de la valeur ajoutée par produit a déjà été très bien traitée (Varma, V., 2002 (3) ; Cavalla, 1997).

Deux logiques s'affrontent :

- une logique de planification, qui raisonne essentiellement en termes de redistribution d'allocations de ressources internes en fonction de priorités (la question se pose par exemple d'allouer des fonds, moins pour une phase de recherche que pour un développement clinique, beaucoup plus lourde en termes de financement, à des programmes de recherche novateurs et incertains plutôt qu'à des *blockbuster* que la firme essaye de protéger en prorogeant le brevet) ;
- une logique d'innovation industrielle, partagée par certains chercheurs qui poussent à orienter l'outil industriel vers des investissements beaucoup plus importants en recherche exploratoire, avec des protocoles de tests cliniques certes beaucoup moins sûrs, mais plus prometteurs.

Les contraintes existantes entre le *market pull* et la *technology push* (4) (McKelvey, 2000 (5)) poussent l'entreprise à se positionner sur des processus déséquilibrés d'enrichissement de l'appareil technoscientifique. A ce titre, les phénomènes de croissance sont complétés par des stratégies d'acquisition de connaissances parallèles qui s'appuient sur des *clusters* technologiques communs dans les laboratoires, et amènent, en ce sens, une stratégie originale de partage interne de l'information.

Les grands déterminants de l'activité de recherche en entreprise dans le secteur pharmaceutique

La communication sur les produits s'apparente à une information portant sur les besoins spécifiques de l'Etat et des organismes publics qui autorisent la mise en circulation des médicaments. En France, spécifiquement, il existe un accord conventionnel entre l'Etat et l'industrie. Des taux d'évolution des dépenses de médicaments par classe pharmaco-thérapeutique donnent une première indication des priorités accordées par l'Etat au développement du médicament sur le marché. Les grandes orientations du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), l'organisme qui a la responsabilité de négocier les prix avec les

entreprises en respectant des obligations de service public et d'accès maximisé aux médicaments) jouent un rôle non négligeable dans la régulation du ratio 'innovation/prix nominal' afin de favoriser la rétribution des molécules les plus innovantes lancées sur le marché.

Cet organisme se heurte à deux types de *lobbying* : les associations de malades (comme, par exemple, les associations de malades du Sida), qui poussent les organismes publics à exercer un effort « régulateur » beaucoup plus fort sur la politique des prix en évitant au maximum l'octroi tacite aux entreprises d'une autorisation de laisser flotter leurs prix, en rapport avec le caractère innovant de leurs produits. Le recours, en France, au levier du prix, est un moyen rationnel, pour l'Etat, de contrôler deux paramètres :

- les incitations fortes portant sur certaines pathologies et la fixation des niveaux de priorité attendus en matière de développement d'investissements cruciaux répondant aux préoccupations de santé publique et aux priorités médicales ;
- des indicateurs sur le développement des molécules. L'Etat, par le biais de services publics, contrôle les prix et les incitations à la recherche de nouvelles molécules. En retour, ces indicateurs permettent aux industries de s'harmoniser avec des contraintes étatiques.

Ces mécanismes de régulation vont de pair avec la communication, par les autorités sanitaires, de rapports indiquant les grandes lignes des politiques sanitaires retenues par l'Etat en matière de développement de médicaments. Les contraintes du dépistage précoce de maladies cardio-vasculaires, l'amélioration globale de la prise en charge des malades... sont des exemples des grandes lignes de l'action publique, définies annuellement. La logique de cette information est donc double : elle tente d'orienter, dans un premier temps, l'investissement des entreprises privées vers les grandes lignes prioritaires au niveau des politiques de santé, et elle donne, ensuite, des indications sur l'attente de molécules innovantes, en fonction de l'état du marché et de ses déséquilibres. En ce sens, les décisions concernant la commercialisation et plus particulièrement le processus de l'AMM, les prix, les marges et le remboursement sont prises en aval ; elles vont pousser à rationaliser totalement la relation entre l'Etat et les laboratoires privés.

(3) Varma, V., *Development of computational models for strategic and tactical management of pharmaceutical R&D pipelines* Dissertation ProQuest

(4) Par exemple, dans les industries pharmaceutiques : la relation constante entre l'équilibre d'un marché, la détection de son optimal traditionnel et les actifs liés aux nouvelles technologies.

(5) McKelvey, M., *Evolutionary Innovations: The Business of Biotechnology*, Oxford University Press ; *The Economic Dynamics of Modern Biotechnology*, Maureen D. McKelvey, Annika Rickne, Jens Laage-Hellman (Eds), C'est particulièrement vrai dans l'étude qu'elle consacre au processus d'innovation à l'œuvre dans la mise au point d'une hormone de croissance par un grand laboratoire américain, 2000.

COMMENT LA DÉCISION DE SÉLECTIONNER UN PROJET DE RECHERCHE EST-ELLE PRISE ?

Le processus de recherche dans le développement d'Arava

Pour le projet de recherche sur l'Arava, la mise au point des *screenings* a été l'étape la plus difficile. L'ensemble des tests devaient être effectués sur plusieurs pays. Les interactions entre les laboratoires américains et européens n'ont jamais été aussi fortes que pendant cette étape (tableau 1).

Arava a réellement été une recherche intereuropéenne. On remarque néanmoins les fonctions de centralisation clairement assumées par les laboratoires français, avec une maîtrise globale sur l'industrialisation et la recherche exploratoire. Les chiffres sont bien sûr incomplets, puisqu'ils ne prennent pas en compte la participation des laboratoires privés. En effet, il nous a été impossible d'obtenir ces données.

Nous avons soumis un questionnaire sur les critères de décision (tableau 2) à trente chercheurs d'Abbott et de Sanofi (une seule réponse était possible).

Les critères de décision en matière de sélection des projets de recherche induisent donc *a priori* un partage relatif des compétences de décision. La direction scientifique, qui a pour fonction de dessiner les grandes orientations des laboratoires et de la politique de recherche du groupe, formule également les modèles pour les équipes, en fonction des projets, et élabore le système d'information. Le processus de décision échappe dans une large mesure aux chercheurs. Les modèles apparaissent en effet assez contraignants pour ceux-ci, d'autant que la latitude de publier librement leurs résultats leur a été ôtée (tableau 3).

La reconnaissance de la valeur des modèles de recherche suscite des réactions relativement équilibrées chez les chercheurs. La nécessité d'établir des *guidelines*, en fonction du *pipeline* et du portefeuille de brevets disponibles n'est pas globalement remise en cause. En l'espèce, il s'agit plutôt des capacités de prise en compte des évolutions scientifiques par les projets, en fonction de l'évolution des contraintes du marché. En revanche, la fonction d'un chercheur qui voue directement son travail à l'application en entreprise sans avoir en propre une maîtrise complète de sa production intellectuelle semble poser un problème. Ces tensions s'accroissent avec la globalisation du marché des médicaments. Le calendrier de mise au point du produit (de l'Arava, par exemple) a été très trop impératif, et les instruments de contrôle de coûts certainement trop déterministes, à leurs yeux.

Les distributions budgétaires ont été effectuées en fonction d'une analyse des besoins spécifiques. Sur la redistribution des allocations, nous avons recueilli le témoignage d'un responsable de département, qui n'a pas accepté d'être soumis à ce questionnaire : « *C'est un autre mode de fonctionnement ; je pense qu'il y a globalement moins de gâchis. Les Américains dépensent beaucoup, parfois pour des projets très discutables... C'est leur culture : quand ils ont l'appareillage, il leur faut 'le top'. Alors qu'en France, si on n'a pas l'argent, on bricole et on arrive à monter quelque chose. En France, on a une perception différente des dépenses somptuaires. Aux Etats-Unis ils sont capables d'acheter quelque chose et tant pis, si le projet s'arrête au bout de deux ans : ils ne sont même pas propriétaires, puisque tout a été acheté en leasing, alors ils revendent le contrat... Le service comptable a l'habitude de fonctionner comme ça... C'est tout un ensemble : il faut qu'on soit en phase avec le contrôle de gestion, qui est en phase avec le service comptable, qui est lui-même en phase avec les services achats qui négocient directement avec le fournisseur. Ce que je reprocherais un peu à Sanofi c'est le*

| Molécule Arava | Equipe 1 | Equipe 2 | Equipe 3 | France | Allemagne | Espagne | Italie | USA |
|--------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|--------|-----------|---------|--------|-----|
| Recherche exploratoire sur la formulation | X | X | X | X | X | | X | X |
| Choix des cibles | X | X | X | X | X | | | X |
| Screening | X | X | X | X | X | | | X |
| Optimisation | X | X | X | X | X | | | X |
| Développement préclinique (avec une supervision des équipes) | X | X | X | X | X | | | |
| Evaluation clinique | | X | X | X | X | | | X |
| Industrialisation | | | X | X | X | | | |
| Enregistrement | | X | | | X | | | |

Source : Direction de la recherche du groupe Sanofi.

Tableau 1.

| | Membres de la direction scientifique | Chefs de projet | Chercheurs | Contrôleurs |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|-------------|
| Les critères sont totalement centralisés à la direction scientifique | | 3 | 5 | 1 |
| Les critères sont partiellement centralisés à la direction scientifique | 1 | 4 | 9 | |
| Un processus de délibération intervient chez les chercheurs avant un arbitrage de la direction scientifique | | | 3 | |
| Un processus de délibération, qui joue un rôle central, est mené parmi les chercheurs | | | 1 | 1 |
| La décision est relativement flottante et intervient d'une façon totalement spécifique par projets | | | 2 | |

Tableau 2.

| | Membres de la direction scientifique | Chefs de projet | Chercheurs | Contrôleurs |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|-------------|
| Les modèles de recherche représentent une contrainte, qui diminue le pouvoir d'innovation des chercheurs | | 6 | 9 | 1 |
| Les modèles de recherches proposés autorisent une liberté dans la formulation d'hypothèses scientifiques dans les projets | 1 | 1 | 12 | |

Nota : Un des contrôleurs n'a pas voulu donner son opinion sur cette question.

Tableau 3.

centralisme ; c'est pire que la sécu. Parfois, c'est bien, parce que ça permet de moins dépenser d'argent... »

LE PROCESSUS DE DÉCISION

Le projet de l'Arava a été considéré dès son lancement comme une priorité très forte pour le groupe. Les critères de décision et d'arbitrage ont été naturellement dévolus à la direction scientifique. Le processus d'arbitrage, lui aussi, a été relativement mixte : à la fois fondé sur une expertise scientifique et sur la compétition interne d'idées scientifiques circulant dans les projets agrégés, le contrôle par les coûts (préalablement identifiés) est validé concomitamment par la croissance du modèle des innovations.

Pour l'Arava, le système d'information et la réalisation des transferts de technologies a maximisé l'acquisition de résultantes fondées sur des modèles structurant les équipes et le capital humain.

CONCLUSION

Pour la plupart des chercheurs, le manque d'autonomie laissée aux équipes et l'accroissement du centralisme administratif de la recherche sont justifiés par deux éléments décisifs : l'accroissement de la pression des marchés financiers et les contraintes de financement des projets les plus ambitieux. Un projet qui nécessite beaucoup d'achats ou la mobilisation d'interlocuteurs extérieurs est un projet qui avancera plus lentement. Un projet qui n'implique qu'un seul type d'interlocuteur, avec un contrat géré, avancera d'autant plus aisément et rapidement.

Ce discours se retrouve chez les chercheurs : le directeur de la deuxième équipe, que nous avons interrogé, comprenait le manque d'investissement direct pour ses recherches et nous indiquait qu'on peut apprendre à travailler avec des pesanteurs administratives. « *C'est-à-dire que, quand on est une entreprise, on ne peut pas rai-*

sonner de la même manière qu'une administration : les revenus ne sont pas fixes. Si le chiffre d'affaires baisse de dix pour cent, hé bien, le budget de la recherche baisse de dix pour cent, et peut être plus, parce qu'il y aura des fonds d'activité à restructurer.»

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Comptabilité/Contrôle. Articles

Aboudy D, Lev. B., «The value relevance of intangibles»: the case of software capitalization, *Journal of Accounting Research*, 36, pp. 161-191, 1998.

Amadiou P., Dumontier, «Les chiffres comptables et la valeur de l'entreprise», in *Faire de la recherche en comptabilité financière*, Dumontier et Teller (coord.) Vuibert Fnege, 2001.

Amir, E., Lev. B., «Value relevance of non financial information: the wireless communication industry», *working paper*, 1996, www.ssrn.com

Andrieux, M-A., «Capital immatériel : un échange efficient entre les entreprises et les marchés financiers», *Echanges*, n° 173, 2001.

Ding, Y., Stolowy, H., «Capitalisation des frais R&D en France : déterminants et pertinence», CD-Rom, 24^e congrès de l'AFC, Louvain, mai, 2003.

JeanJean, T, Reply to discussion of «Why Do National GAAP Differ from IAS? The Role of Culture», *International Journal of Accounting*, vol. 40, n° 4, pp. 359-362 (in coll. with Y. Ding, H. Stolowy).

Lacroix, M., «Evaluation de l'immatériel», 10^{es} rencontres Experts Comptables/UT1, déc. Toulouse, 2003.

Articles de recherche en gestion et comptabilité

Lev, B. Sarath B, Sougiannis, T., «R&D Reporting Biases and Their Consequences, *Contemporary Accounting Research*», Winter 2005.

Lev, B. and D. Nissim, «The Persistence of the Accruals' Anomaly», *Contemporary Accounting Research*, forthcoming, 2006.

Guo, R., Lev, B., N. Zhou, «The Valuation of Biotech IPOs», *Journal of Accounting, Auditing & Finance*, Fall, 2005.

Guo, R., Lev, B., C. Shi, «Explaining the Short- and Long-Term IPO Anomalies by R&D», *Journal of Business, Finance and Accounting*, 2006.

Lev, B., «R&D and capital markets», *Journal of Applied Corporate Finance*, vol. 11, n° 4, pp. 21-35, 1999.

B. Quélin et J.L. Arrègle, Ed., «L'apprentissage dans les organisations transversales, le cas de l'organisation des projets de R&D», en collaboration avec Laurent Bourgeon, *Le management stratégique des compétences*, Ellipses, Paris, 2000, pp. 287-326.

Thibierge, Ch., «Actifs immatériels, valorisation boursière et contrainte d'endettement : étude empirique sur les marchés française et espagnol», *working paper*, ESCP-EAP, Département finance, 2001.

Economie, articles

Béret, P., Transformation de l'activité de recherche et développement et compétences des chercheurs en entreprises, *Education et Formation*, n° 59 (Avril-Juin), pp. 61-68, 2001.

Crépon, B., Duguet, E. and Mairesse, J., «Research and Development, Innovation and Productivity: An Econometric Analysis at the Firm Level», *Economics of Innovation and New Technology*, Vol. 7, No. 2, pp. 115-158, 1998.

Cunéo, P. et Mairesse, J., «Productivity and R-D at the Firm Level in French Manufacturing», in R-D, *Patents and Productivity*, ed. Z. Griliches, The University of Chicago Press, 375-393. Duguet E., 1996, Measuring R&D cooperation through joint patents. Insee Studies in Economics and Statistics, vol. 1, 1984.

Duguet E., La rivalité pour la possession des innovations l'emporte sur la diffusion des connaissances (avec B. Crépon). In *Les chiffres-clefs de l'innovation technologique*, Dunod, Mars 1994, pp. 135-142.

Griliches Z., and Mairesse J., «Productivity and R&D at the Firm Level», in Z. Griliches (ed.), *R&D, Patents and Productivity*, University of Chicago Press, Chicago 1984.

Lhuillery S., Du financement de la R&D à celui de l'innovation, in Sessi éd., *L'innovation technologique dans l'industrie*, Dunod, Paris, pp. 231-240, avec P. Templé, 1994.

Mairesse J., «Investissements immatériels, productivité et qualifications», (avec Greenan N. et Bensaïd-Topiol A.), *La Revue Economique*, Vol. 50, n° 3, 1999, p. 417-430.

Mairesse J., Hall B.H., Estimating the Productivity of Research and Development: An Exploration of GMM Methods Using Data on French & United States Manufacturing Firms (PR), NBER, W5501, March, 1996.

Topiol Bensaïd A., «Investissements immatériels, productivité et qualifications», *Revue Economique*, 50, 417-430, 1999.