

# I - LES CONDITIONS DE BASE DE LA R&D :

## - LE PRODUIT.

Dans la plupart des pays, la mise sur le marché d'une nouvelle molécule est soumise à une stricte surveillance par les pouvoirs publics. Ces contraintes particulières apparaissent dès la recherche.

### 1.1 - Les différentes phases de la recherche :

La recherche comporte deux phases distinctes : la phase **recherche** et celle du **développement**.

L'objectif de la **recherche** est de fabriquer des molécules ou à isoler des protéines et à les tester. **Le volet recherche va jusqu'à l'administration de la substance à l'homme.**

La molécule retenue passe ensuite en phase de **développement**. Cette phase de développement vise à passer d'une molécule étudiée en laboratoire à une "spécialité pharmaceutique", qui sera en général l'objet d'une prescription médicale et sera consommée par le patient. Cette phase doit concilier les besoins de la population (marketing) et les preuves scientifiques des trois "exigences essentielles" requises pour que le médicament reçoive l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.).

Ces trois exigences sont les suivantes <sup>1</sup> :

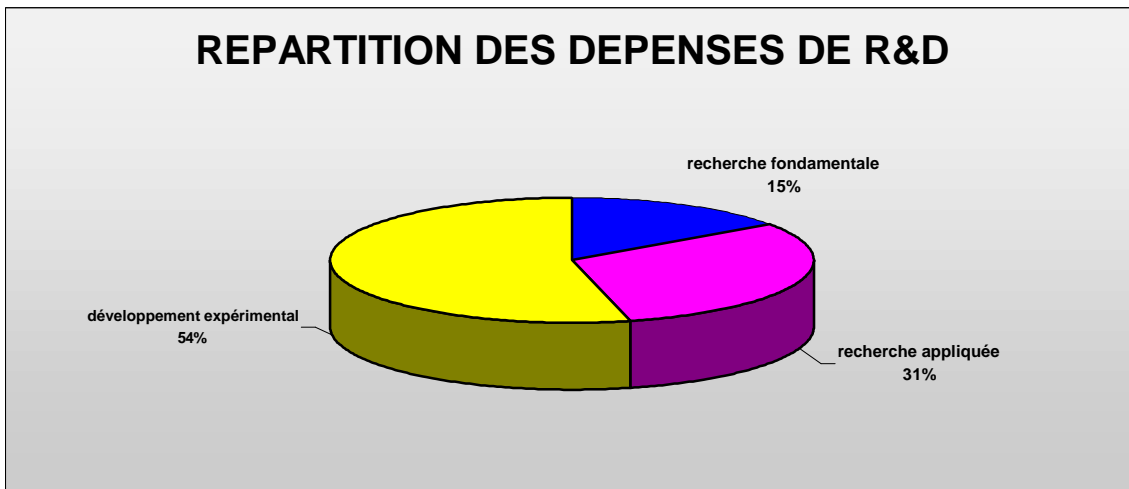
- la qualité (dossier de chimie analytique),
- la sécurité ( dossier toxicologique),
- l'efficacité (dossier clinique).

**Le développement représente dorénavant les 2/3 des coûts de la recherche.**

---

<sup>1</sup> P.E. Barral : 20 ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde (1975-1994)

## REPARTITION DES DEPENSES DE R&D



Source : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche/ SNIP

Ces trois exigences ci-dessus correspondent aux différentes phases de développement d'un médicament. **Ces phases successives, pré cliniques et cliniques, sont appelées "pipe-line" et l'avenir d'une société pharmaceutique dépend du nombre potentiel de nouvelles molécules dans leur "pipe".**

Au total, la recherche pharmaceutique doit relever plusieurs défis :

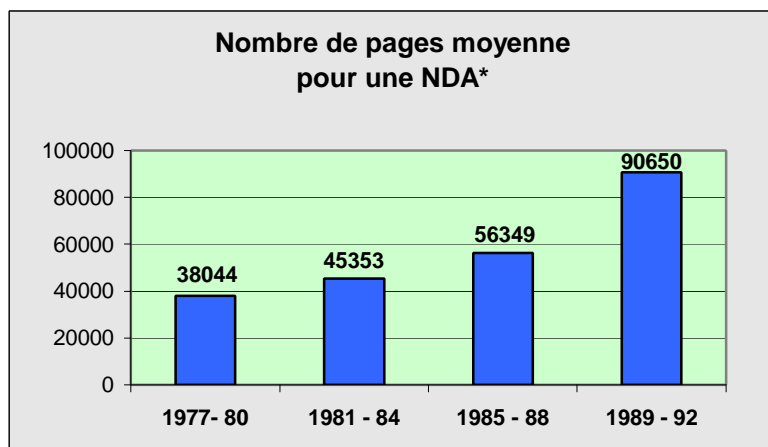
- **Le temps nécessaire à une molécule jusqu'à sa mise sur le marché** ; il faut compter 8 à 12 ans de travail en laboratoire, à cela s'ajoute 2 à 3 ans de procédures administratives, avant sa commercialisation.



- **Un taux d'attrition (c'est-à-dire le taux d'échec), important** des molécules n'ayant pas été développées par suite de leurs effets secondaires. Le taux est de 9 molécules sur 10, quand on les teste sur l'homme.

- **Et un coût estimé à 1 milliard à un milliard et demi de dollars et plus, pour une molécule ayant une carrière internationale,** montant qui prend en compte les molécules qui ont été arrêtées<sup>2</sup>.

Les coûts de R&D ne font qu'augmenter au fil des ans, notamment les coûts de développement clinique ; les explications sont l'alourdissement des documents demandés par les pouvoirs publics pour avoir une autorisation de mise sur le marché des nouvelles molécules. Ainsi, le nombre de pages des dossiers à remettre à la FDA<sup>3</sup> a doublé en 10 ans pour atteindre une moyenne de 90 650 pages !

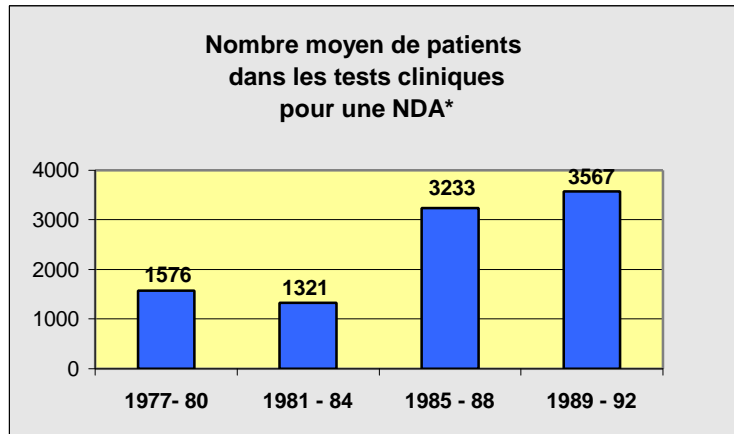


\*NDA : New Drug Approval est l'équivalent américain de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Source : BCG/Pfizer

Quant au nombre de patients nécessaires aux tests, il a augmenté de 270% en moyenne en dix ans, et même pour certaines compagnies, ce ratio a atteint 400% .

<sup>2</sup> Lehman Brothers indiquait que le coût total d'une nouvelle entité chimique s'élevait à 661 millions de dollars en 1995-1997. Dans *Innovation et commerce parallèle* de J.J. Bertrand.1998

<sup>3</sup> Le FDA (Food and Drug Administration) est l'agence américaine chargée de la santé publique. Son rôle est de veiller au respect de la loi fédérale sur la nourriture, les médicaments et les cosmétiques. Elle accorde les autorisations de mise sur le marché des nouvelles molécules.



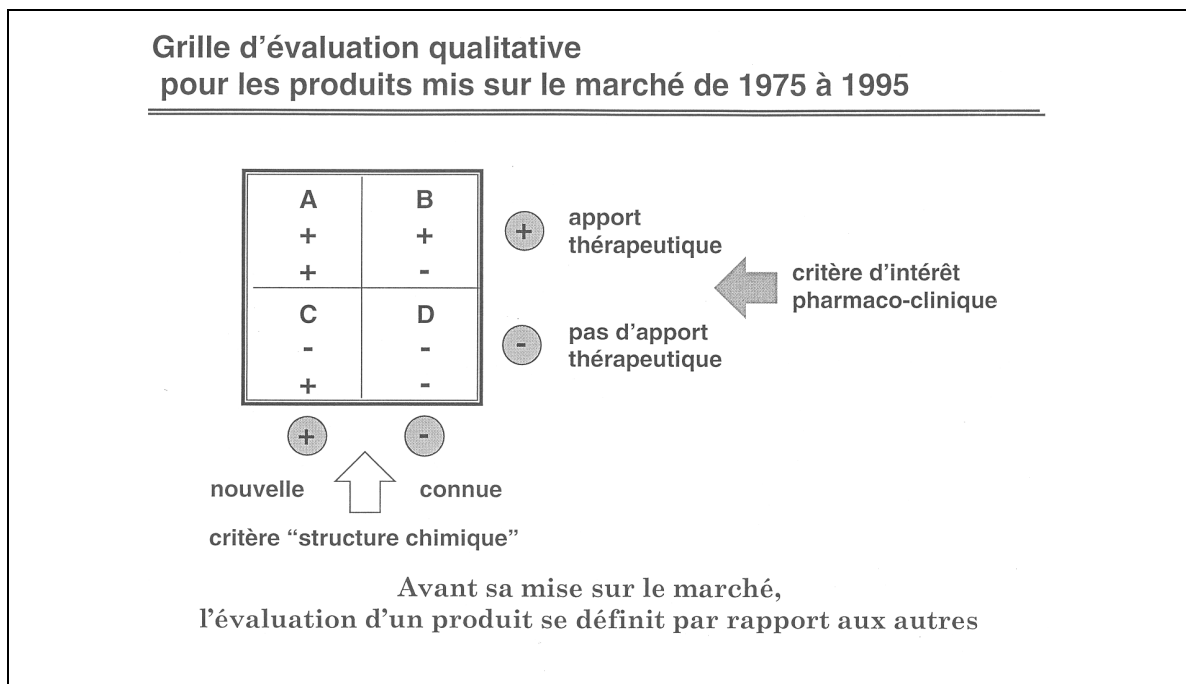
Source : BCG/Pfizer.

En effet, la phase III peut demander la contribution de plus de 200 000 personnes et le coût par patient recruté pour tester une molécule serait de l'ordre de 10 000 dollars/personne. Le nombre de personnes testées sera d'autant plus important qu'il s'agit de "me-toos" n'apportant pas de réelles innovations, mais dont il faut démontrer néanmoins la différence par rapport aux produits concurrents.

## 1.2 - Le classement des nouveaux produits selon leur innovation.

Les nouveaux produits mis sur le marché n'ont pas le même degré d'innovation, d'où leur classement.

E. Barral a proposé une grille d'évaluation qualitative selon deux critères : l'apport thérapeutique de la nouvelle molécule et sa structure chimique (7).



Source : P. E Barral : *20 ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde* (Rhône-Poulenc-Rorer)

- ❖ **Les produits innovateurs sont les produits A**, qui ont une structure chimique nouvelle et un apport thérapeutique. Ce sont les blockbusters, dont le chiffre d'affaires annuel dépasse les 500 millions de dollars.
- ❖ **Les produits B** apportent un plus du point de vue thérapeutique, mais leur structure chimique n'est pas nouvelle,
- ❖ **Les produits C sont moins innovateurs que les produits B**,
- ❖ **Les produits D** ont une structure chimique connue et une absence d'apport thérapeutique. **Ce sont les me-toos.**

Comme l'indique P. E. Barral<sup>4</sup>, ce critère d'innovation permet de répondre à celui de la substituabilité. Du point de vue économique, les produits A sont non-substituables et ont

une faible élasticité - prix. L'offre sera mono-source, à l'opposé, l'offre est multi-source pour les produits D. Le marché est oligopolistique pour les produits A et concurrentiel pour les autres. Selon le critère de l'utilité, par définition, les médicaments A et B apportent une amélioration thérapeutique (Amélioration du Service Medical Rendu) - tel qu'il est évalué par la Commission française de la Transparence, tandis que les médicaments C et D doivent justifier d'un prix apportant une économie dans le coût du traitement.

La répartition entre ces quatre catégories de nouveaux médicaments entre 1975-1994 montre que ce sont les me-toos qui représentent la part la plus importante<sup>5</sup> :

- ❖ Les produits A, les plus novateurs, représentent 10% des nouveaux médicaments,
- ❖ Les produits B : 21%,
- ❖ Les produits C : 14%,
- ❖ Les produits D : 55%

L'étude est en cours concernant la période 1995-1999. Les gouvernements tiennent dorénavant de plus en plus compte de l'innovation apportée dans la molécule dans la fixation des prix des médicaments (Japon, France<sup>6</sup>).

## 2) - L'APPORT DES TECHNOLOGIES DE DEMAIN.

---

<sup>4</sup> P.E. Barral : la vie changée. Médicament et dynamique technico-économique. Médicament et société. Edition 2000.

<sup>9</sup> **En France**, les dispositions juridiques qui régissent l'établissement des prix de remboursement intègrent la notion d'**amélioration du service médical rendu (ASMR)**, soit **une économie dans le coût du traitement médicamenteux. La Commission de Transparence** donne son avis sur l'ASMR, l'originalité chimique ou biologique de la molécule et classe la molécule selon le progrès technique réalisé <sup>6</sup>. **Le critère déterminant est le niveau d'innovation.**

De nouvelles technologies apparues à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle devraient changer la donne tant du point de vue d'une nouvelle approche de la maladie que du point de vue de la rapidité des essais<sup>7</sup>.

## 2.1. - Les nouveaux outils.

Deux domaines technologiques sont sur le devant de la scène par l'innovation apportée : **la biologie et l'informatique.**

### ➤ **La biotechnologie :**

La biotechnologie comporte plusieurs disciplines, dont la génomique (l'outil) et le génie génétique (l'application).

#### **La génomique :**

La génomique est l'étude exhaustive du génome (autre nom donné à l'ADN) et en particulier de l'ensemble des gènes, de leur fonction et de leur rôle. La recherche génomique, autrement dit le séquençage et le décodage systématique des informations génétiques, puis leur « annotation » indiquant leur rôle, devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes liés à l'apparition des maladies et non plus agir uniquement sur les symptômes.

En juillet dernier, une première ébauche du décryptage du génome humain a été annoncée, mettant ainsi à la disposition des chercheurs des banques de données d'une richesse infinie. **Mais l'application thérapeutique de ces résultats est encore dans un avenir lointain, il faudra encore attendre 10 à 15 ans pour réaliser une étude détaillée du rôle et de la fonction de l'ensemble de nos gènes (génomique fonctionnelle<sup>8</sup>).** Il reste donc encore un énorme travail à accomplir Et malgré leur engagement dans la génomique,

---

<sup>7</sup> Voir à ce sujet en particulier l'article de Touquet de Beauregard dans « Politiques industrielles européennes ».La documentation française. Septembre 2000.

<sup>8</sup> - **Les puces ADN** d'Affymetrix (dont Glaxo Wellcome détient 34% du capital) font partie de la génomique fonctionnelle . Il s'agit de plaque contenant plusieurs dizaines de milliers de gènes qui sont mis en présence d'un échantillon biologique (hybridation). Il est alors identifié les gènes à supprimer, à inhiber ou , au contraire, à réactiver. L'avantage est de pouvoir disposer de tous les génomes sur une puce d'ADN, et ainsi de ne pas en oublier. **Il s'agit d'une méthode révolutionnaire**, qui élimine les biais liés à la culture du personnel de la recherche et permet de mettre en évidence les différences d'expression des gènes. Une méthode récente que personne n'utilisait il n'y a que 5 ans.

nombre de scientifiques ont relativisé l'annonce du décryptage humain faite en juillet dernier<sup>9</sup>.

Les principaux partenaires mondiaux dans le domaine génomique sont Millenium, Institute for Genomics Research, Human Genome Sciences aux Etats-Unis, en France, Généthon, Genset.

**Cette nouvelle technique conduira à une révolution dans le domaine des diagnostics et un changement complet de la façon d'appréhender la maladie.**

### ➤ **La place primordiale de l'informatique.**

**Sans l'informatique, la biotechnologie ne pourrait pas exister.** Elle représente une aide particulièrement utile pour traiter l'abondance des informations sélectionnées, car le risque d'être vite submergé existe (l'échelle de 100000 gènes est facilement atteinte en biologie). Certaines firmes de biotechnologie sont devenues d'ailleurs des puissances informatiques. La société Celera (US) estime détenir la seconde puissance informatique mondiale<sup>10</sup>. D'ailleurs, cela a donné naissance à une nouvelle discipline, la **bio-informatique**, qui est constituée de l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'acquisition et à l'interprétation de l'information génétique. L'informatique permet aussi, à partir des données sur les séquences ou motifs de séquences, de reconstruire la structure spatiale des protéines : **la modélisation moléculaire** donne une image en trois dimensions permettant de mieux modifier la molécule qui pourrait inhiber l'évolution d'une maladie. Cette structure en trois dimensions est indispensable à la conception de molécules capables d'interagir

---

<sup>9</sup> Wall Street Journal : "Genome revolution evokes hope, hype" du 24 juillet.

Le Wall Street Journal et Handelsblatt ont réuni à Paris des personnalités du monde pharmaceutique et des biotechnologies pour commenter l'évènement du décryptage du génome humain. Au débat sur le futur de la génomique étaient présentes les sociétés suivantes : Genset, BMS, Humane Genome Sciences, GPC Biotech, Decode Genetics, Novartis, Millenium Pharmaceuticals.

Ainsi, selon Robert Tepper (Millenium Pharmaceutics), même si les variations individuelles représenteront un outil précieux pour mesurer la susceptibilité à certaines maladies, elles ne remplaceront pas les techniques actuels de diagnostic. « Je pense que nous continuerons à mesurer les taux de cholestérol. Quand vous mesurez le taux de cholestérol, vous ne mesurez pas seulement les effets sur les gènes, vous mesurez également le style de vie du patient, son régime alimentaire, et beaucoup d'autres modifications dynamiques qui peuvent survenir à cause d'autres conditions inflammatoires".

<sup>10</sup> La première puissance est le DOE américain (Department of Energy) qui contrôle le parc nucléaire. Il est probable que le Pentagone détienne la seconde place, dans ce cas, Celera serait 3<sup>ème</sup> - PEE Washington.

avec les protéines. Dans un autre domaine, celui des essais cliniques, l'informatique joue également un rôle : on parle d'ailleurs des essais "in silico"<sup>11</sup>.

**L'importance des technologies biologie et informatique fait dire qu'elles marqueront le XXIème siècle comme la chimie a marqué le XXème siècle.**

➤ **L'automatisation : La chimie combinatoire et le criblage à haut débit**

Les progrès réalisés dans l'automatisation grâce à la chimie combinatoire et au criblage à haut débit permettent d'accélérer le processus d'isolement d'une molécule performante. **La chimie combinatoire** rend possible de synthétiser en une seule opération plusieurs centaines de molécules par référence à des bibliothèques de structures chimiques. Toutes les opérations (synthèse, isolement et identification) sont miniaturisées et robotisées. Le gain de temps et l'abaissement des coûts sont considérables. **Le HTS ( criblage à haut débit)** permet de résoudre le problème pour le chercheur d'identifier parmi toutes ces molécules repérées par la chimie combinatoire celles qui sont pourvues des propriétés biologiques les plus intéressantes. Aux essais longs et limités de la pharmacologie expérimentale classique, a succédé une technique qui permet de tester en un temps record des milliers de molécules. Bristol-Myers-Squibb a installé au centre de recherche pharmaceutique de Wallingford (Etats-Unis) la plus grande capacité mondiale de criblage à haut débit lui permettant de visionner plus de 100 000 molécules par jour, travail qui demandait un mois à deux ans auparavant.

Dans le domaine de la chimie combinatoire et du criblage à haut débit, les pays suivants sont très performants : Les Etats-Unis, le Japon, l'Allemagne, l'Angleterre, Israël .

## **2.2 - Les applications**

La génomique va offrir des possibilités thérapeutiques nouvelles : la sélection de cibles d'intérêt pour la mise au point de médicaments traditionnels, mais aussi une conception nouvelle du médicament dans le domaine notamment de la thérapie génique, des vaccins, de la pharmacogénomique, du diagnostic moléculaire et de la production de protéines thérapeutiques<sup>12</sup>.

---

<sup>11</sup> Les essais cliniques peuvent être fait "in vivo", c'est-à-dire sur l'humain, "in vitro" : dans des tubes à essai, et maintenant "in silico", par le biais de l'informatique.

<sup>12</sup> Pour plus de détail, voir en annexe p. 48

### ➤ **La thérapie génique**

Elle représente la seconde étape de la génomique. L'objectif de la thérapie génique est de corriger, à l'intérieur des cellules d'un organisme humain, les anomalies qui, en affectant son génome, sont responsables de maladies, souvent actuellement incurables. **L'objectif est d'atteindre et de supprimer la cause de la maladie et de ne plus se contenter, comme aujourd'hui, d'atténuer ou d'effacer les symptômes.** Le principe de cette thérapie est d'introduire un « gène-médicament » à l'intérieur de la cellule cible.

**Mais de nombreux obstacles techniques sont encore loin d'être résolus.** Seule la thérapie génique *ex vivo*<sup>13</sup> devrait aboutir à des résultats d'ici à quelques années. La thérapie génique *in vivo* semble beaucoup plus difficile à mettre en œuvre, aussi, concernant les maladies héréditaires, leur horizon thérapeutique est lointain. La thérapie génique progressera plutôt dans les maladies acquises (comme le cancer) tout en restant très prudent sur l'indication des échéances possibles. Les experts estiment qu'en général, la thérapie génique ne donnera pas l'indication de réel résultat avant une vingtaine d'années. C'est pourquoi, on se dirige plus, actuellement, vers la thérapie génique associée : la combinaison entre la thérapie génique et un traitement médical ou chirurgical classique.

### ➤ **les vaccins**

Les vaccins vont également connaître de profondes modifications. Avec la biotechnologie, l'objectif du vaccin est non seulement de prévenir les maladies, mais aussi dorénavant, de traiter des maladies<sup>14</sup>.

#### ➡ **les protéines thérapeutiques**

Les protéines thérapeutiques représentent une des premières réussites de la biotechnologie. Ce sont des molécules produites par l'organisme humain qui exercent des fonctions essentielles, mais qui ne peuvent pas être synthétisées. Auparavant, elles étaient extraites -non sans difficulté- de substrats naturels : du pancréas de porc pour l'insuline utilisée dans le traitement du diabète ou bien des hypophyses prélevées sur des cadavres pour obtenir l'hormone de croissance ( l'hormone somatotrope) utilisée dans le traitement du nanisme. Le

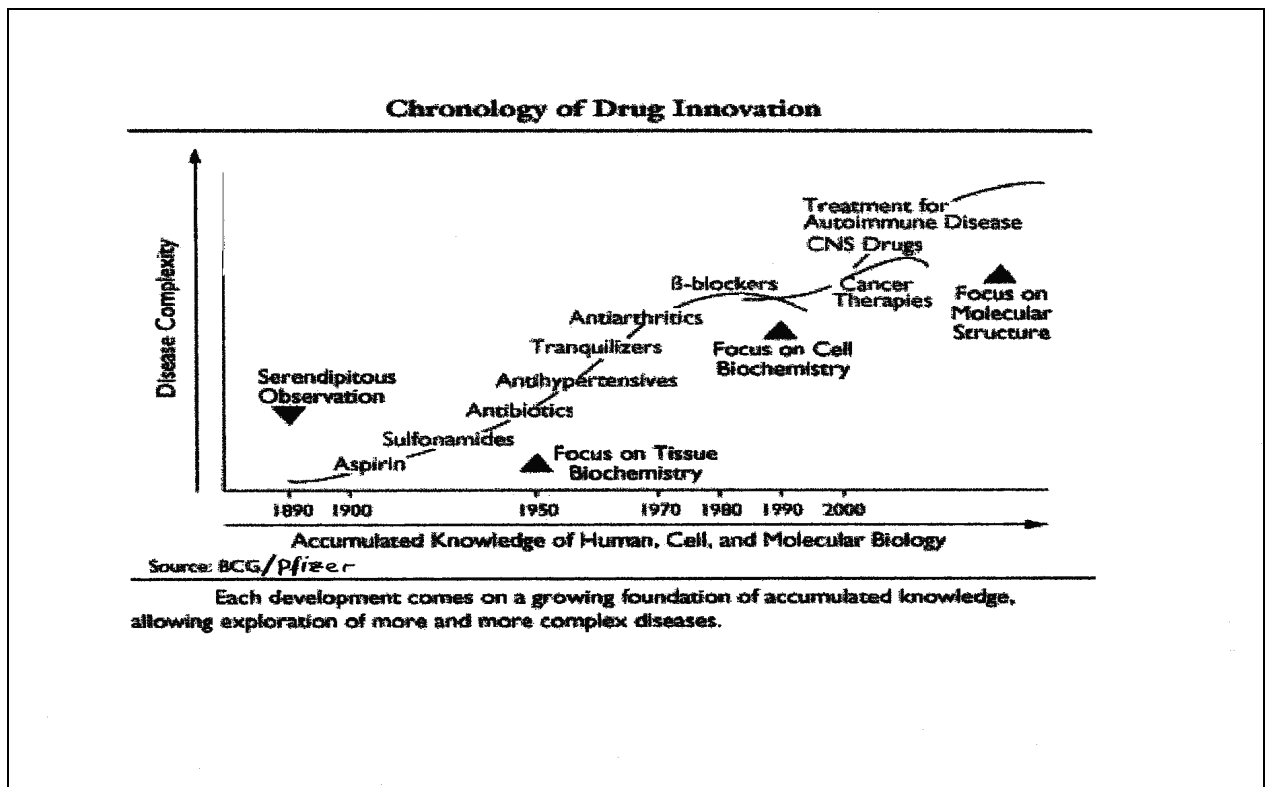
---

<sup>13</sup> Voir explication p. 48

<sup>14</sup> L'immunothérapie est fondée sur le principe du système immunitaire qui permet au corps de se défendre contre l'étranger, il doit donc être capable de reconnaître les cellules "déviées" et les détruire, d'où l'idée de "vacciner" l'organisme contre les cellules cancéreuses par exemple. Alors que dans la vaccination classique, on recherche à prévenir la maladie, en cancérologie, par exemple, on tente de traiter une maladie déjà établie : il s'agit d'une **vaccination curative**. La société française IDM développe une catégorie de globules blancs( les MAK) capables de reconnaître les cellules tumorales et de les éliminer.

nombre de plus en plus important de diabétiques<sup>15</sup> rend de plus en plus difficile la production naturelle d'insuline. Par génie génétique, par contre, cette production ne connaît pas de limites quantitatives. Il en est de même pour d'autres produits, qui n'existent qu'en quantité infime à l'état naturel, comme les interférons, qui activent les cellules du système immunitaire de manière sélective, ou comme l'érythropoïétine, une hormone intervenant dans la fonction des globules sanguins.

Ces nouvelles techniques devraient permettre ainsi d'appréhender et de guérir des maladies chroniques et dégénératives par rapport à la génération précédente de médicaments plus axés sur les maladies infectieuses. En tout cas, aujourd'hui, plus des deux tiers des médicaments en développement concernent les maladies chroniques et progressives (cancer, SIDA, Alzheimer, autres maladies du système nerveux central), des maladies jugées auparavant incurables. Elles représentent un nouveau défi pour la R&D, en même temps qu'un enjeu industriel et commercial important pour le premier découvreur.



<sup>15</sup> D'après l'IMS, leur nombre atteint aujourd'hui 142 millions et devrait vraisemblablement doubler d'ici à 25 ans.

## 2.3 - Rupture avec le passé ?

Ces nouvelles technologies, dites révolutionnaires, conduisent-elles à une rupture avec le passé? La chimie représentait un des grands espoirs de l'industrie du XXème siècle, la biologie ouvre aujourd'hui de nouvelles perspectives, "elle a supplanté la chimie comme science prépondérante"<sup>16</sup>. Néanmoins, la chimie continuera à avoir sa place auprès des biotechnologies. Novartis se lance sur une nouvelle voie de recherche baptisée chimiogénomique. Elle associe la chimie médicamenteuse et la biologie moléculaire pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments sur de nouvelles cibles.

Aussi, les nouvelles technologies apportent une rupture avec le passé, bien que l'ensemble des sciences soient mises à contribution et que les résultats concrets de la biotechnologie ne s'inscrivent pas dans le court terme. **Le changement vient surtout de la période de transition, qui, par rapport au passé, s'organisait sur 10 à 20 ans, celle-ci est aujourd'hui très courte (5 à 7 ans) durant laquelle l'ensemble des techniques changent.**

Ainsi la R&D pharmaceutique demande dorénavant des moyens techniques et humains très spécifiques et complémentaires dépassant souvent le simple domaine du vivant. Ces outils performants permettront de mettre au point de nouveaux médicaments plus efficaces et plus ciblés et de renouveler de nombreux médicaments de première génération abandonnés aujourd'hui en raison de leurs effets secondaires. Ces découvertes scientifiques majeures liées **à des technologies révolutionnaires** représentent **des avantages compétitifs** pour les entreprises qui les possèdent..

## 2.4 - L'interférence des différentes technologies

La démarche conduira la recherche pharmaceutique à allier ces différentes techniques dans le processus de recherche et développement, qui comprend la phase de recherche, la phase pré clinique, et celle des études cliniques.

### ➤ LA PHASE DE RECHERCHE

---

<sup>16</sup> Aventis dans *Notre challenge, c'est la vie*. 2000

## **I - Un point capital : l'identification d'une cible.**

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. Pour le cholestérol, par exemple, il s'agira de fabriquer une enzyme bloquant sa fabrication. Pour d'autres maladies, il s'agira au contraire de trouver l'enzyme qui activerait un processus. A 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.

## **II - 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 des 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. A partir de ce point, d'autres "librairies" dites artificielles peuvent être créées.

## **III - Vérification sur un système biologique et phase d'optimisation.**

La maladie est reproduite et la molécule initiale améliorée (chimie combinatoire).

## **IV - 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.

### **➤ LA PHASE PRECLINIQUE :**

On accède alors à la phase pré clinique 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"<sup>17</sup>).

---

<sup>17</sup> Le comité d'éthique des hôpitaux en France et la FDA aux Etats-Unis représentent les instances responsables notamment des expériences sur l'homme.

## ➤ LES ETUDES CLINIQUES :

Les études cliniques comportent plusieurs phases :

- ◆ **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.
- ◆ **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.**

- ◆ **Phase II b** : les résultats sont confirmés, une centaine de patients contribue aux analyses.
- ◆ **Phase III** : il s'agit d'une étape de confirmation, qui étudie également les avantages par rapport aux molécules existantes par des essais comparatifs. Plusieurs milliers de personnes y contribuent. Si les essais sont positifs, l'enregistrement a lieu.

**La phase préclinique et celles cliniques auront duré 6 à 10 ans.** 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-HIV).

Après l'autorisation de mise sur le marché, les expérimentations cliniques continuent (phase IV) pour améliorer les données de pharmacovigilance et surtout pour obtenir d'autres indications thérapeutiques. Cette phase IV peut correspondre à des extensions d'indications, mais elles permettent aussi de conforter par l'épidémiologie à grande échelle ce qui apparaissait déjà dans les dossiers d'enregistrement.

### 2.5 - Un moindre coût dans l'avenir ?

Certains aspects devraient contribuer à la baisse des coûts de R&D : La découverte de molécules traitant de maladies jusqu'ici sans remède (ce qui est l'objectif de la génomique) devrait diminuer les coûts de développement. En effet, si le nouveau médicament apporte une réelle avancée dans une pathologie non soignée jusqu'à présent, le nombre de personnes testées devrait être moins important que pour un me-too, pour laquelle il existe déjà des remèdes (ex : l'hypertension), et où le découvreur doit montrer la supériorité de son produit en engageant un nombre très important de personnes à être testées.

D'autres aspects poussent au contraire à la poursuite de la hausse des coûts : une compétition de plus en plus exacerbée, les coûts des nouvelles technologies, la demande d'avoir des médicaments de plus en plus sûrs, la plus grande complexité de la recherche dans les maladies chroniques.

Il est probable que les coûts de R&D seront toujours aussi importants, mais la répartition entre les différents postes sera certainement modifiée.

### **3) - LA PREDOMINANCE AMERICAINE.**

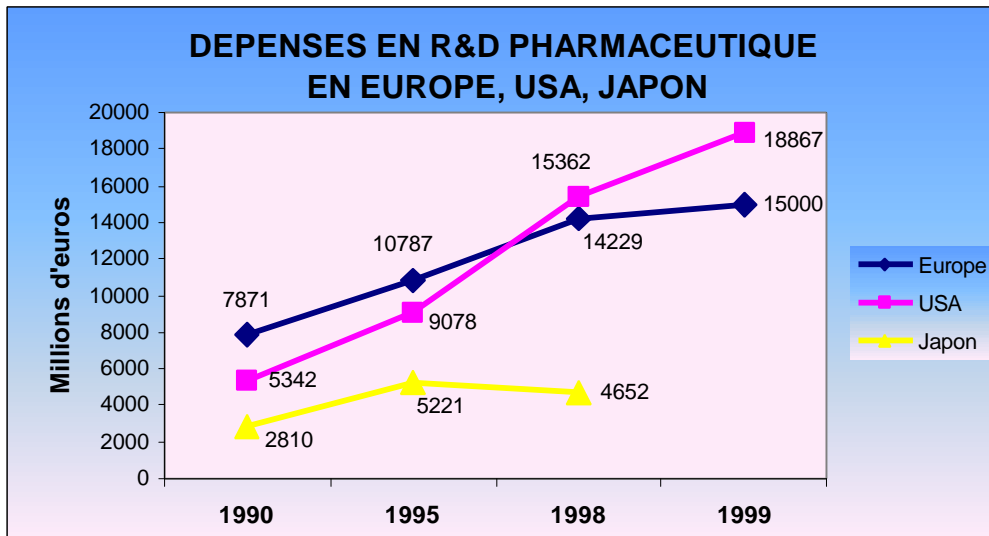
Si les pôles pharmaceutiques sont peu nombreux au niveau mondial, on constate néanmoins une évolution des budgets R&D et une concentration des nouvelles technologies vers les Etats-Unis, la vallée du Rhin de Bâle à Frankfort , l'Etat du Delaware - appelé le "pharmaceutical state" - et la Californie aux Etats-Unis, la région Tokyo-Yokohama au Japon, les villes de Londres Paris, Milan et leurs banlieues<sup>18</sup>.

#### **3.1 - Cartographie des pays selon l'importance de la R&D des industriels de la pharmacie.**

Les dépenses R&D pharmaceutiques en Europe et aux USA connaissent une progression constante.

---

<sup>18</sup> P.E. Barral : 20 ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde (1975-1994)

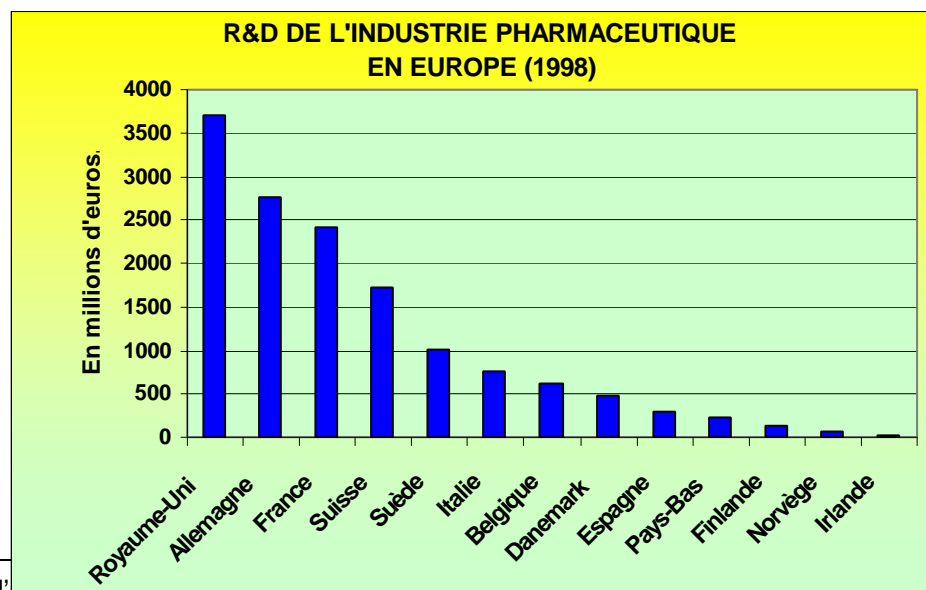


Source : EFPIA

Depuis 1997, les Etats-Unis émergent, et sont leaders en R&D pharmaceutique avec un budget en constante augmentation atteignant 18867 millions d'euros en 1999.

Jusqu'en 1995, l'Europe était leader en terme de R&D et innovation, mais sa situation s'est progressivement dégradée. Entre 1990 et 1998, l'investissement en R&D a doublé en Europe, mais a été multiplié par 3,5 aux Etats-Unis<sup>19</sup>.

En Europe, la France se situe en troisième position, derrière le Royaume-Uni et l'Allemagne.



<sup>19</sup> Voir à ce sujet, l'analyse économique du secteur pharmaceutique en Europe, l'impact des politiques industrielles européennes et le constat de l'insuffisance de l'effort de R&D industrielle.

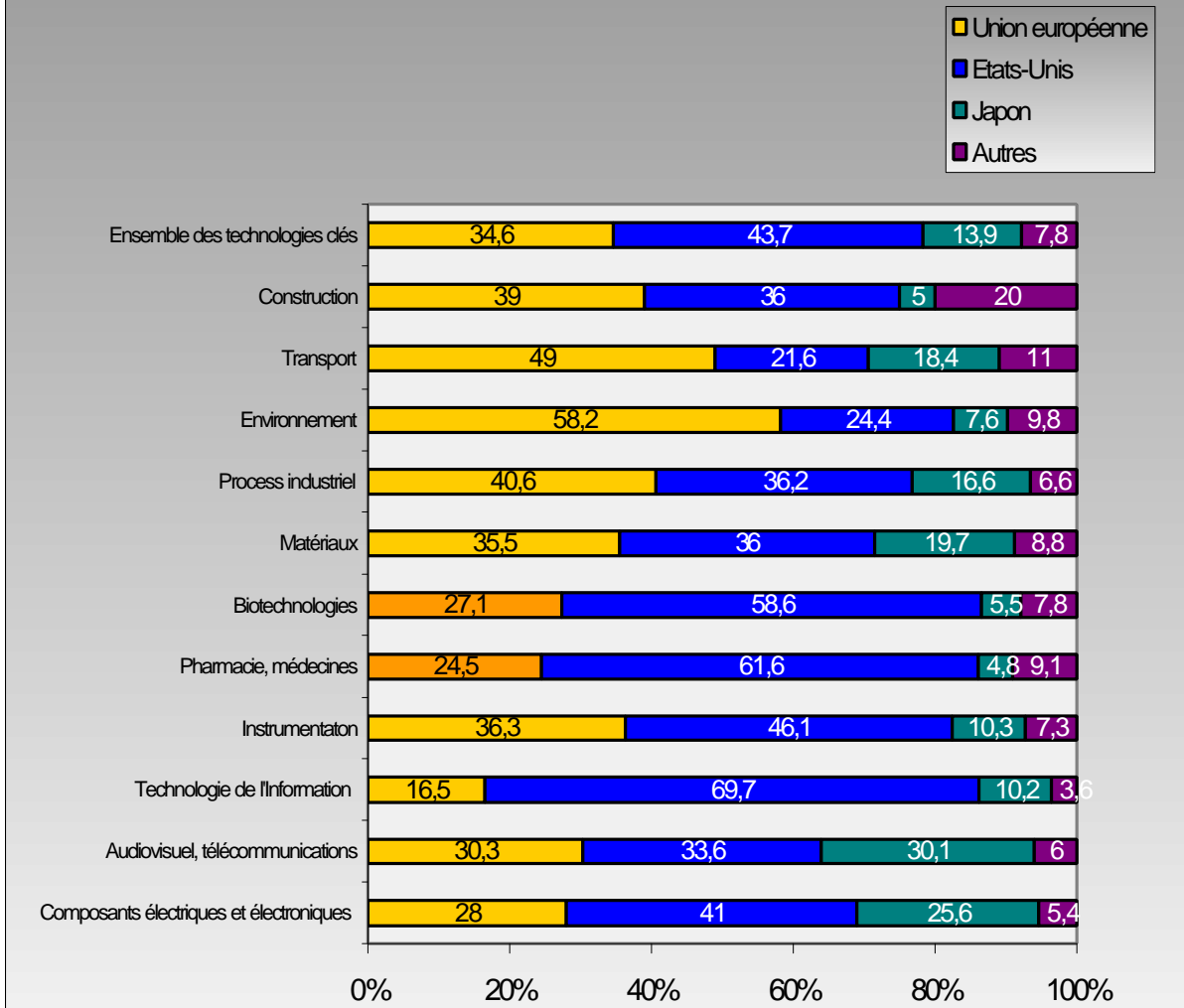
Source : EFPIA

La place de la France a fortement régressé dans le total des médicaments découverts. Si elle était au second rang en 1975-1979, elle est tombée par étapes au septième rang en 1990-94 avec 3.2% des produits. Et sa place est en voie de disparition pour les nouveaux médicaments bénéficiant **d'une diffusion mondiale (présence sur le marché des sept principaux pays) : aucun dans les dix dernières années étudiées (1985-1994)**. Les dépenses R&D pharmaceutiques en Europe et aux USA connaissent une progression constante. Les dépenses R&D pharmaceutiques en Europe et aux USA connaissent une progression constante.

### **3.2 - les nouvelles technologies.**

Les **Etats-Unis** apparaissent également comme le leader incontesté des nouvelles technologies. Dans le domaine de la biotechnologie, plus de la moitié des brevets sont américains, l'Europe n'en détenant que 27%. Il est vrai que l'évolution jurisprudentielle aux Etats-Unis tend à être assez libérale en matière de brevetabilité du vivant, en particulier au cours des deux dernières années.

## ORIGINE DES APPLICATIONS DU BREVET EN 1997



Source : Observatoire des Sciences et des techniques, rapport 2000/EFPIA

Ce résultat est probablement la conséquence d'une culture. Ainsi, dans le domaine des applications, les Etats-Unis ont pris une avance manifeste en sachant allier dès l'origine, qualité de la recherche (avec un fort soutien financier des pouvoirs publics<sup>20</sup>), et **souci d'application des innovations, ce qui est**

<sup>20</sup> En janvier 1999, le président Clinton a annoncé qu'il désirait voir les Etats-Unis accentuer leurs efforts dans les domaines de la recherche biomédicale, des biotechnologies et de la génétique qui vont jouer un rôle capital au siècle prochain. Cette ambition était réaffirmée dans le discours en l'état de l'Union en janvier 2000, et se traduit dans les orientations budgétaires pour 2001. Devant la perspective de découvertes importantes et de la mise au point de nouveaux médicaments pour soigner la maladie de Parkinson, d'Alzheimer et certains cancers, les Etats-Unis ont donc décidé de renforcer leur avance technologique en augmentant le budget annuel du NIH de 2,1% en 2000, atteignant le montant de 15,9 milliards de dollars (14,8 milliards d'euros). Ce budget devrait doubler dans les dix années qui viennent. A titre de comparaison, en 1997, le budget R&D investi par les

**d'ailleurs une démarche anglo-saxonne.** De même, la prise de risques financiers des groupes industriels avec l'appui d'un environnement adapté, leur intérêt pour les technologies émergentes, la dynamique entrepreneuriale des universités américaines conduisent les Etats-Unis à plus de performance<sup>21</sup>. A contrario, concernant la France, sont souvent relevés, notamment, le manque de contact des centres de recherche publics avec l'industrie pharmaceutique, des centres de recherche trop franco-français et la difficulté d'embaucher des personnes de qualité. La loi sur l'innovation d'une part, la réforme en cours de l'INSERM visant à améliorer les débouchés des post-doc d'autre part, créent un cadre qui pourrait cependant enrayer cette tendance, s'il fait l'objet d'une politique suivie.

Plus que le financement direct, un environnement favorable permettrait aux entreprises de se développer (ex: la biologie).

---

sociétés de biotechnologies représentait 55 milliards de francs pour les Etats-Unis, 12,6 milliards de francs pour l'Europe et 1 milliard de francs pour la France. Sources : <http://www.nih.gov> et Science - mai 1998.

<sup>21</sup> Un exemple : une organisation, AMDEC, regroupent les principaux centres de recherches, écoles de médecine et universités dans le domaine des sciences de la vie de la région de New York, a négocié les conditions commerciales permettant l'accès aux produits de la société Affymetrix pour l'utilisation des puces ADN. Les centres académiques auront ainsi accès à des puces utilisant aussi bien des séquences génétiques provenant du domaine public que des séquences disponibles au sein de cette société.