

5 – SITUATION DE LA FRANCE DANS LE SECTEUR DU MÉDICAMENT (INDUSTRIE — RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT — FORMATION)

Dans ce qui précède, nous nous sommes efforcés de décrire le « paysage général » dans lequel s'inscrivent l'industrie pharmaceutique et la recherche sur le médicament en mettant l'accent sur les tendances prédominantes qui caractérisent cette recherche au plan international.

Toutefois, l'un des objectifs princeps du présent rapport étant de faire le point sur la position de la France dans ce secteur hautement compétitif, il nous faut, dans ce qui suit, tenter de rassembler les constatations les plus importantes qui émanent des diverses contributions sur ce sujet.

Nous évoquerons celui-ci sous trois angles :

- l'industrie pharmaceutique française ;
- la recherche pharmaceutique et le développement ;
- les filières de formation.

5.1. Le paysage industriel français

Le présent document ne saurait apporter qu'une description très schématique de l'industrie pharmaceutique française, laquelle a déjà fait l'objet d'études quantitatives et qualitatives beaucoup plus approfondies de la part d'instances spécialisées comme, par exemple, le Syndicat national de l'Industrie pharmaceutique (SNIP) dont on trouvera d'ailleurs, en annexe de la première partie de l'ouvrage, certaines des données se rapportant à 1998.

On peut prendre appui, dans notre évaluation, sur le tout premier commentaire dû à l'Académie nationale de pharmacie dont, rappelons-le, la contribution représente la première partie du présent rapport.

« Dans la découverte de médicaments nouveaux, force est de constater que la place de la France s'est indiscutablement réduite surtout dans la période la plus récente, passant du 2^e au 5^e ou 8^e rang, selon les critères de diffusion mondiale des médicaments nouveaux. En particulier la situation est préoccupante pour les groupes à capitaux majoritairement français » (première partie, chapitre I). Selon l'Académie de pharmacie cette situation est liée à plusieurs facteurs. L'un d'eux est la valeur absolue des sommes consacrées à la recherche pharmaceutique, valeur relativement plus faible en France que dans les autres pays industrialisés (14,5 milliards en France, 16,3 milliards en Alle-

magne, 16,7 milliards au Royaume-Uni, 31 milliards au Japon et 68 milliards aux États-Unis). Il convient d'ailleurs, comme le font remarquer dans la deuxième partie (rapport de l'Académie des sciences, chapitre I) B. Roques et al., de distinguer dans ces évaluations la part qui revient à la recherche effective et celle qui revient au développement, la première ne représentant généralement, selon leur estimation, que 20 à 30 % du total. Mais, (et sur ce point, il semble que le consensus soit total), l'autre facteur de préoccupation est d'ordre structurel. Il est lié (du moins cette affirmation doit-elle être revue à la lueur des événements récents qui ont vu la fusion de plusieurs groupes, comme nous l'évoquerons ci-après), à ce *qu'il existe en France, beaucoup moins de grands groupes que dans les autres pays développés.*

En effet, bien que l'industrie française constitue un secteur d'activités à haute valeur ajoutée, particulièrement performant au niveau de l'économie nationale, avec un chiffre d'affaires supérieur à 130 milliards de francs (dont 28 % à l'exportation et dont 14 % sont consacrés à la recherche, au développement) chiffre d'affaires dépassant ceux de l'Allemagne et du Royaume-Uni, et bien que ses effectifs (encore croissants) occupent 85 000 salariés, assurant plus de 72 000 emplois dans le seul secteur de la médecine humaine, notre industrie s'est insuffisamment restructurée. Certes, le phénomène d'atomisation dont elle souffrait, comme dans d'autres pays d'ailleurs (1 970 entreprises en 1950), s'est beaucoup atténué en près d'un demi-siècle, mais on comptait encore 318 entreprises en 1997, dont beaucoup ne disposent plus de la taille et des moyens nécessaires pour faire face aux grandes dépenses d'innovation que demande désormais la mise au point d'un médicament à diffusion mondiale.

Globalement (selon l'Académie de pharmacie, page 28) le chiffre d'affaires des groupes à capitaux majoritairement français ne correspond plus qu'à 40 % du marché français et l'emploi à 48 % des salariés du secteur. Même parmi les grands groupes français peu atteignent la masse critique. Le premier groupe français RHÔNE-POULENC RORER n'occupait, avant sa fusion avec HOECHST MARION ROUSSEL, que la 17^e place au plan national, SANOFI, la 25^e, SERVIER la 40^e. Or, rappelons-le, il est prévu par les meilleurs spécialistes du domaine que, dans quatre à cinq ans, les cinq premiers groupes au niveau mondial pourraient représenter jusqu'à 40-50 % du marché mondial du médicament.

Mais le paysage industriel français est en train de changer à la suite des récentes opérations de regroupement. Le rapprochement entre, d'une part, RHÔNE-POULENC RORER (branche pharmaceutique DE RHÔNE-POULENC) avec « PASTEUR MÉRIEUX CONNAUGHT » (vaccins) et avec HOECHST MARION ROUSSEL doit donner nais-

sance à un nouveau géant « AVENTIS » qui, selon les informations figurant dans le récent rapport du Conseil économique et social occuperait désormais le 2^e rang mondial pour les ventes de produits de prescription, et le premier rang mondial pour l'investissement en recherche (2,4 milliards). On peut néanmoins s'interroger quant au « centre de gravité » de ce nouveau géant. Où se situera-t-il ? En ce qui concerne les Biotechnologies, aucun des partenaires n'a jusqu'alors pris une part active dans le secteur des protéines recombinantes. « PASTEUR MÉRIEUX CONNAUGHT », en revanche occupe une place de leader dans le domaine des vaccins.

La fusion SANOFI-SYNTHÉLABO vient également de donner naissance à une entreprise de très grande taille. À l'inverse, que peut-on dire des multiples PME dans le domaine pharmaceutique ? S'il est vrai qu'il faut désormais craindre, pour ces petites et moyennes entreprises qu'elles ne soient plus désormais à même d'investir les moyens nécessaires, pour parvenir à un médicament de dimension mondiale, elles n'en jouent pas moins un rôle important pour l'avenir du secteur. Nombre d'entre elles opèrent en réseaux avec les grands groupes. Certaines se sont d'ailleurs spécialisées dans le processus de « *Drug Discovery* ». À titre d'exemple on peut citer le CEREP, une PME qui est la troisième entreprise française de Biotechnologies (cf. F. Revah, chapitre VI). Cette PME de 120 chercheurs met en œuvre des technologies de haut de gamme telles que : la synthèse parallèle et la chimie combinatoire, le criblage et le profilage à haut débit, la chimie d'optimisation, la modélisation moléculaire et la chemo-informatique. Elle travaille avec 17 des 20 plus grands groupes mondiaux. Il y a donc certainement un avenir pour nos PME dans la mesure où elles pourront travailler en « réseaux » nationaux ou internationaux.

Si ces nouveaux regroupements sont de nature à favoriser l'essor de l'industrie pharmaceutique française, et surtout ses capacités innovatrices, d'autres causes sont toutefois mises en avant comme étant à l'origine de la décélération observée dans la production française de médicaments innovants. Le présent rapport a souligné un certain nombre de ces causes :

- sur le plan économique, le fait qu'en France l'industrie du médicament soit soumise au contrôle des prix, contrairement à ce qui est de règle dans la plupart des autres pays ;
- une certaine « frilosité » des industriels illustrée par le constat selon lequel, d'après C.G. Wermuth, (page 173) les laboratoires pharmaceutiques français sont pratiquement absents des grands congrès internationaux, ne participent qu'exceptionnellement aux *Gordon Conferences* et ne publient que fort peu dans les grandes revues, etc. ;
- une mutation trop tardive dans les mentalités au sein de l'industrie pharmaceutique française qui ne se serait ouverte que trop lentement

au constat du rôle capital que jouent les sociétés de haute technologie, et notamment de Biotechnologies (*vide infra*). À cela il convient bien entendu d'ajouter toute une série de causes qui relèvent de la recherche publique, de sa valorisation, de la mobilité des chercheurs, de la formation dans les écoles d'ingénieurs ou les universités. Elles seront analysées dans les sections suivantes.

5.2. Recherche pharmaceutique et développement au plan national

Qu'en est-il de la Recherche pharmaceutique en France ? Nous examinerons, en premier lieu, ce qui relève du secteur public, lequel par ses grands organismes ou instituts de recherche et par ses laboratoires universitaires ou hospitaliers, assure avant tout une mission scientifique de recherche fondamentale d'une grande importance pour l'innovation.

5.2.1. RECHERCHE EN SECTEUR PUBLIC

La plupart des auteurs de ce rapport s'accordent à dire que si la recherche en Sciences de la Vie et la recherche médicale française occupent un rang très honorable et comprennent des équipes de grande renommée internationale qui se sont illustrées depuis ces dernières décennies — ce qui doit beaucoup aux grands organismes de recherche, à certains Instituts (ex. : Institut Pasteur) et à certaines universités de Sciences — force est de constater un certain désengagement dans l'ensemble de ces institutions vis-à-vis de la recherche pharmaceutique, avec fort peu d'actions incitatives.

L'Académie de pharmacie écrit : « *au sein des grands organismes publics de recherche, le pôle "Médicament" n'existe pas. Il est mieux pris en compte dans les institutions semi-publiques (Institut Pasteur, Institut Curie) ou dans les secteurs universitaires et hospitaliers* » (Académie de pharmacie, page 21). Ce point de vue est partagé pour l'essentiel par B. Roques et al., dans leur contribution spécifique au présent document : « *aux USA, environ 40 % des nouvelles thérapeutiques sont issues de la recherche académique. En France, le nombre de molécules innovantes ou aux performances très significativement améliorées, issues du secteur public est de cinq au cours des vingt dernières années*¹. Pourtant, ces organismes développent en amont des recherches épidémiologiques, génétiques et biologiques de qualité et en aval (à l'INSERM en particulier) les équipes et structures indispensables aux essais cliniques.

1. Contre 68 aux États-Unis, 21 au Royaume-Uni, 13 en Suisse, 11 au Japon, 11 en Allemagne, 8 en Belgique, 8 en Suède, etc. (cf. « L'industrie pharmaceutique », réalités économiques, SNIP, p. 37 (1998)).

Malheureusement, le médicament ne fait pas partie des priorités de ces organismes, pas plus dans l'esprit des chercheurs que dans celui des décideurs¹ » (page 123).

Pourtant, comme le rappelle C.G. Wermuth, il n'en fut pas toujours ainsi. Tant s'en faut ! La France contribua, de façon souvent magistrale, à la découverte de médicaments de très grand prestige et d'intérêt mondial, dans la première moitié du siècle. Ainsi convient-il de rappeler les travaux d'Ernest Fourneau, Jacques Tréponel et Daniel Bovet à l'Institut Pasteur (anesthésiques locaux, sulfamides), Charles Mentzer au Muséum (anti-coagulants), Gilbert Carraz et André Boucherle à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble (premier anti-épileptique mondial), Henri Laborit au Val de Grâce et à Boucicaud (anesthésie potentialisée, découverte de la chlorpromazine), Jean Delay et Paul Deniker, Hôpital Sainte Anne à Paris (chlorpromazine en psychiatrie). Toutes ces réalisations relèvent de travaux effectués dans des structures de recherche publique (Instituts de recherche, Facultés de médecine, Hôpitaux publics...) et ne comprennent pas celles également remarquables qui furent le fruit de grands laboratoires pharmaceutiques privés (RHÔNE-POULENC, DELA-GRANGE, ROUSSEL-UCLAF) avec les noms de Bernard Halpern et Marcel Delépine, Justin et François Besançon, Léon Velluz (antihistaminiques, neuroleptiques, stéroïdes, alcaloïdes, antibiotiques).

Aujourd'hui, une analyse plus récente montre qu'il y a, au sein des laboratoires publics, quelques îlots de succès attribuables à des chercheurs de grande réputation (dont on trouvera les noms en page 175) ce qui montre, pour le moins, que le potentiel intellectuel et créatif existe et qu'il pourrait être mieux utilisé si certaines mesures étaient prises (vide infra : chapitre « Recommandations »).

Parmi les causes de ce que d'aucuns nomment le « désengagement » au sein du secteur de la recherche publique pour l'innovation scientifique et technique dans le domaine du médicament, celles qui sont les plus fréquemment évoquées sont les suivantes :

- l'abandon d'une « culture générale » sur le médicament ;
- l'absence de masse critique dans des unités de recherche qui sont au demeurant trop isolées ;
- la disparition des unités mixtes INSERM/CNRS ;
- le choix différé d'incitations fortes dans certains secteurs critiques pour les avancées thérapeutiques (pharmacologie moléculaire associée à la pharmacologie expérimentale, développement des approches comportementales dans l'étude des médicaments, biologie structurale ouverte vers l'aide au développement de médicament et/ou à leur optimisation, toxicologie prédictive).

1. Souligné par nous.

Le demi-succès ou l'échec des politiques incitatives. Ainsi le programme « PIRMED » (CNRS), considéré comme ayant eu un très bon effet incitatif, n'a pas été poursuivi. L'interface « chimie-biologie » n'a pas donné les résultats escomptés et a été interrompue :

- la mobilité extrêmement faible des chercheurs du secteur public vers le secteur industriel ¹ ;
- des services de valorisation insuffisants ;
- une politique de brevets également trop frileuse due à l'impréparation des chercheurs et à l'inadaptation des mesures (Loi « Foyer ») permettant leur intéressement. Les chercheurs du secteur public se sont heurtés, jusqu'à un passé récent, à l'impossibilité d'un détachement auprès d'une entreprise privée (pour les chercheurs fonctionnaires) et à l'interdiction d'une prise d'intérêt financier dans une société de biotechnologies.

À noter cependant que le nouveau projet de loi sur l'innovation, déposé en janvier 1999 par le gouvernement et adopté en première lecture par le Sénat (projet élaboré à l'instigation du ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie et du ministre de l'Industrie) devrait permettre de corriger nombre de ces points faibles, notamment en ce qui concerne les problèmes de transfert vers les secteurs d'application, la mobilité des chercheurs publics vers le secteur industriel, la reconnaissance, dans la carrière professionnelle des chercheurs, de leurs capacités à déposer des brevets et leur intéressement. Encore conviendra-t-il, comme cela est souligné dans ce rapport, qu'on assiste à un changement des mentalités tant chez les chercheurs que des décideurs, vis-à-vis des applications de la recherche, problème délicat et complexe s'il en est.

5.2.2. RECHERCHE EN SECTEUR PRIVÉ

Bien que la part du chiffre d'affaires consacrée par l'industrie pharmaceutique française à la recherche et au développement atteigne 14 %², chiffre qui se situe dans la moyenne européenne (quoiqu'étant inférieur aux chiffres correspondants du Royaume-Uni et des États-Unis), la politique de recherche au sein des grands groupes pharmaceutiques français a quelque peu tardé à adopter les démarches d'externalisation (sous-traitance), et à établir des liens avec les sociétés de haute technologie ainsi qu'avec les laboratoires publics. Il est vrai, (comme cela a déjà été signalé dans le rapport de l'Académie consacré

1. À titre d'exemple, les entreprises françaises ont recruté 8 400 jeunes chercheurs en 1995 ; sur ce total moins de 450 venaient de la recherche publique, moins de 40 chercheurs ou ingénieurs de l'INSERM (sur un total de 2 400) ont bénéficié de détachement ou mises à disposition dans les 15 dernières années.

2. Cet effort s'élève à 14 milliards de francs, la Recherche occupe 14 900 personnes dont 5 150 chercheurs et ingénieurs. Mais cet effort de recherche est pour 70 % dû aux entreprises dont le C.A. dépasse 2 milliards de francs.

à la génomique et à ses applications), que très peu d'entreprises nouvelles se spécialisant dans les secteurs émergents, tels que les biotechnologies, sont créées en France...

En s'inspirant du très récent rapport publié par le Conseil économique et social [« *la France face au défi des Biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir* », Ph. Rouvillois et G. Le Fur, n° 99-13, (1999)] on peut conclure, avec les auteurs du rapport, que si la position de la France en terme de prises de brevets européens en Biotechnologies est honorable [France : 21,8 % Allemagne : 21,6 %, Royaume-Uni : 27,4 % (données 1996)], elle n'est pas à la hauteur de ses potentialités scientifiques et techniques surtout dans un domaine d'avenir qui justifie un effort prioritaire. On peut estimer à une petite centaine le nombre de sociétés de biotechnologies créées aujourd'hui en France mais la plupart sont des micro-entreprises comptant au plus quelques dizaines de personnes. Au total le secteur des biotechnologies emploie environ 2 000 personnes avec un chiffre d'affaires de 2 milliards et, comme le constate le Conseil économique et social, rares sont les sociétés qui comme « TRANSGENE » ou « GENSET » ont déjà atteint la taille critique.

Mais, il convient de ne pas donner dans un pessimisme abusif. De même que les regroupements industriels évoqués ci-dessus (AVENTIS, fusion SANOFI-SYNTHÉLABO) devaient permettre de donner un coup de fouet à la recherche innovatrice tournée vers les médicaments de haut de gamme et de valeur mondiale, de même assistons-nous à une certaine prise de conscience par l'industrie française de la nécessité de renouveler ses stratégies. En outre, dans le domaine des biotechnologies la situation commence à évoluer. On assiste à l'émergence d'une série d'entrepreneurs en biotechnologies dont plusieurs dizaines se sont rapprochées (au sein d'un groupement dynamique « France-Biotechnologies ») et qui s'efforcent avec un succès croissant à inciter les jeunes chercheurs à se tourner vers des entreprises innovantes.

5.3. Formation à la recherche pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui confrontée, nous l'avons vu, à la nécessité de prendre en compte des technologies de nature très diverses telles que : technologies de la micro-électronique, puces à ADN nano-technologies, chemo-informatique, etc. et, à un niveau plus intégré physiopathologie et analyse du terrain génétique des malades.

Aussi n'est-il pas étonnant que les filières d'études et de formation aient évolué et se soient diversifiées. Encore convient-il précisément de se demander si le virage nécessaire a bien été pris, ou a été pris à temps !

Durant de nombreuses années, et d'ailleurs encore à présent pour l'essentiel, cette formation était dévolue aux facultés de pharmacie et de

médecine. C'étaient-elles qui formaient les cadres de l'industrie pharmaceutique tous domaines confondus.

« *Le développement des approches de tri moléculaire des années 50 a favorisé le recrutement des chimistes, en particulier issus des écoles d'ingénieurs, mieux formés que ceux des facultés de pharmacie. Puis, peu à peu, des spécialistes des différentes branches (biologistes, généticiens, analystes, etc.) sont venus s'associer aux chimistes pour former des ensembles très efficaces mais dans lesquels une certaine culture générale du médicament n'existe pas* » (B. Roques et al., page 119).

De sorte que le problème de la formation à la recherche pharmaceutique demeure délicat et complexe. Il constitue certainement, tant en France que dans d'autres pays d'Europe, un véritable facteur limitant de l'innovation. En effet, à côté des moyens considérables que l'industrie doit désormais investir, il lui faut rechercher à nouveau aujourd'hui des spécialistes ayant reçu une formation polyvalente, tout en ayant acquis le « professionnalisme » propre aux disciplines classiques de la pharmacie.

Comment le système de formation se présente-t-il au niveau national ?

- « *La formation dans le domaine du médicament s'effectue essentiellement dans les facultés de pharmacie où est enseignée toute la chaîne du médicament depuis sa conception jusqu'à sa mise sur le marché* » (Académie de pharmacie, page 15). De surcroît et en toute logique, les aspects qui nécessitent une approche physiopathologique et clinique sont également couverts, pour nombre d'entre-eux, dans les facultés de médecine. Toutefois, note l'Académie de pharmacie, cette formation dans ces deux types de facultés est peu orientée vers la recherche. À l'inverse, si les facultés des sciences et certaines grandes écoles d'ingénieurs dispensent des enseignements spécialisés en rapport avec le médicament, ceux-ci demeurent « très focalisés et sans vue d'ensemble ». Il est donc clair qu'une coordination nouvelle est à entrevoir entre ces diverses composantes de la formation dans le domaine du médicament.

- La formation à la recherche débute avec les DEA. On dénombre deux DEA de pharmacochimie et pharmacologie (Paris et Strasbourg) et cinq à six DEA de pharmacologie (Paris, Toulouse, Montpellier, Nice). Mais d'une part, ces DEA sont en nombre trop faible au regard des besoins (et par comparaison avec les DEA en sciences du vivant, proches d'une centaine), d'autre part ils interviennent *trop tardivement* dans le cursus des facultés de pharmacie et de médecine (6^e ou 7^e année). Après leur doctorat, d'une durée moyenne de trois ans, les jeunes diplômés effectuent un stage postdoctoral avant d'obtenir, dans la meilleure des hypothèses, une situation dans le secteur public ou dans l'industrie. À noter que, très souvent, chez ces jeunes docteurs, la formation n'est pas toujours adaptée aux besoins de cette dernière.

- Mais, fait plus préoccupant, les étudiants en pharmacie, de manière générale, sont assez peu nombreux à s'engager dans le domaine de la recherche sur le médicament, les débouchés traditionnels liés spécifiquement au diplôme : officine, analyse biologique, activités industrielles autres que la recherche absorbant la majorité d'entre eux. Par voie de conséquence, ce sont donc les diplômés des facultés des sciences qui constituent la population la plus nombreuse s'orientant vers la recherche thérapeutique ; une telle situation pourrait s'avérer très positive si les diplômés des facultés des sciences formaient ; à côté des chercheurs spécialisés, des « généralistes » capables de maîtriser la plupart des aspects de la recherche et du développement en matière de médicament (ce qui impliquerait par exemple la gestion et la pharmaco-économie).

- En d'autres termes, on se heurte désormais à l'incapacité de pouvoir enseigner, *au plus haut niveau et sur un site unique*, l'ensemble des disciplines nécessaires à une bonne culture du médicament ¹, et si l'enseignement pluridisciplinaire des facultés de pharmacie et de médecine est un atout irremplaçable, du fait de l'approche spécifique qu'il confère à la connaissance du médicament et du malade, d'une part cet enseignement est peu tourné vers la recherche et, d'autre part, la durée des études constitue un sérieux handicap.

- Dès lors, on peut se demander si, compte tenu de la nécessité d'apporter des réaménagements dans les cursus, et d'établir de nouvelles configurations pluridisciplinaires de formation (associant à la fois la préparation à la recherche innovante et la préparation de « généraliste » que requiert le secteur du médicament), le maintien en France de 24 facultés de pharmacie est pleinement justifié. D'aucuns se demandent, en effet, (page 201) s'il ne serait pas nécessaire de regrouper, dans un petit nombre d'entre elles, *l'ensemble* des enseignements pour viser une formation plus intégrée. Ceci permettrait de faire réémerger des disciplines dont le besoin se fait terriblement ressentir (contrôles alimentaires, économie, toxicologie, contrôle des molécules thérapeutiques pouvant donner lieu à des pratiques toxicomanogènes). Les pharmaciens ne seront-ils pas, en outre, confrontés aux problèmes des nouveaux médicaments issus des biotechnologies (thérapie cellulaire, thérapie génique, greffes de tissus vivants) ce qui d'ailleurs demandera des innovations en matière de galénique ?

- C'est d'ailleurs, pour une très large part vers la formation et la recherche que seront dirigées les diverses propositions figurant dans le présent rapport, propositions qu'il nous faut à présent résumer.

1. À cet égard, le présent rapport fait état du regret exprimé par de nombreux spécialistes, en matière d'innovation pharmaceutique, de la fermeture, il y a une quinzaine d'années, de l'Institut de Pharmacotechnie et pharmaco-dynamie.

CONVERGENCE D'APPROCHES NOUVELLES DANS LA RECHERCHE
DES MEDICAMENTS DU FUTUR

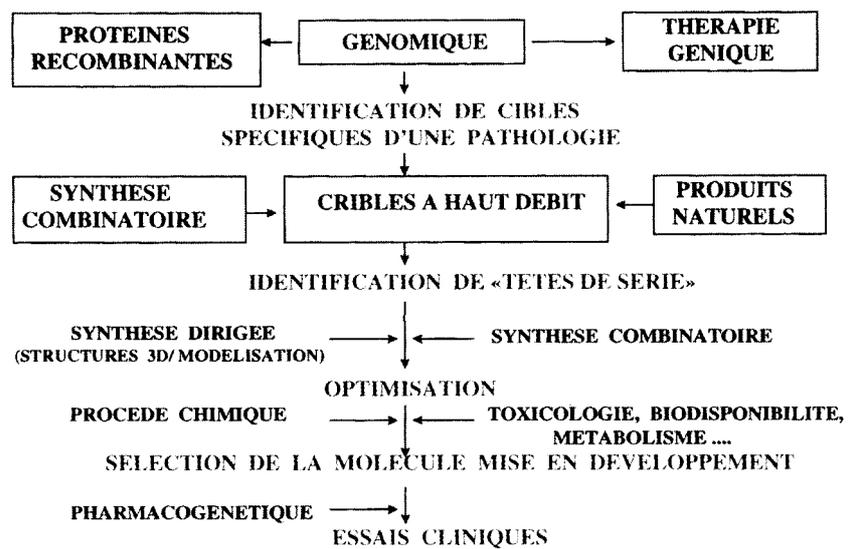


Figure 1