



REXECODE

Centre de Recherches pour l'Expansion de l'Economie et le Développement des Entreprises

Paris, le 11 mai 2004

Communiqué de presse

Contacts : Michel Martinez, responsable des études

Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française

Cette étude, entreprise à la demande du LEEM (Les entreprises du médicament), avait trois objectifs : décrire le modèle économique de l'industrie du médicament, étudier les liens entre spécialisation pharmaceutique et croissance économique, évaluer la compétitivité de l'industrie française du médicament.

Une industrie du médicament forte est un atout pour la croissance économique et pour l'emploi. La demande mondiale de médicament augmente de 8 % par an en termes réels, soit deux fois plus vite que le produit intérieur mondial et quatre fois plus vite que le PIB français. Toutes les projections montrent que ce mouvement est appelé à se poursuivre durablement. Maintenir, voire développer une industrie du médicament forte et compétitive constitue un facteur favorable à la croissance économique globale et donc à l'emploi.

La France a acquis dans le passé une position forte assez largement fondée sur le marché domestique. Cependant le rôle des exportations s'est accru au point que **l'industrie du médicament exporte aujourd'hui la moitié de sa production** et que l'excédent des échanges extérieurs de médicament est passé de 800 millions en 1995 (en euros constants actuels) à plus de 3 milliards d'euros actuellement. Pour l'avenir d'une industrie aussi tournée vers l'extérieur, la question de la compétitivité est cruciale.

La position de l'industrie française est traditionnellement bonne mais elle a reculé. La France a perdu 1,7 point de parts de marché mondial au cours des quinze dernières années, quand l'Irlande et la Suisse en gagnaient autant chacune.



L'industrie du médicament est aujourd'hui confrontée à deux défis majeurs susceptibles de créer de nouvelles opportunités mais aussi de remettre en cause l'attractivité de notre territoire pour la production du médicament. Le premier défi est un changement profond du modèle économique de l'innovation pharmaceutique avec le rôle croissant des biotechnologies qui entraîne un risque de concentration des centres de recherche mondiaux et pose la question de la place future de la France dans cette redistribution des pôles d'innovation. Le second défi concerne le maintien des centres de production de médicament sur notre territoire, problématique qui renvoie à la question classique de la compétition par les coûts et de façon plus générale, à celle des paramètres institutionnels de la compétitivité.

Au moment où les pouvoirs publics se préoccupent à juste titre de la soutenabilité de notre système d'assurance maladie, quelques idées essentielles doivent être rappelées.

La réflexion actuelle privilégie trop souvent la description du passé sans s'inscrire suffisamment dans une vision prospective. On notera par exemple que le rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance-Maladie ne fait pratiquement pas mention de la situation nouvelle créée par le courant d'innovation des biotechnologies. Or le développement des biotechnologies entraîne de nombreuses conséquences majeures. La première est la nécessité d'une recherche à un niveau suffisant capable de réagir à l'avance considérable prise par les Etats-Unis. En outre, l'arrivée de médicaments de haute technologie sera probablement accompagnée de l'émergence de centres d'excellence en matière de soins.

Enfin, l'industrie du médicament est et restera une industrie largement régulée par les pouvoirs publics. La forme de cette régulation est essentielle pour le maintien d'un courant de recherche, d'innovation, de production et d'emploi sur notre territoire. Cela est encore plus vrai dans les pays où le marché domestique du médicament est de taille importante comme celui des Etats-Unis, de l'Allemagne ou de la France. Personne ne gagnerait à une régulation déséquilibrée qui se traduirait par un recul de notre industrie du médicament, pas même les patients bénéficiaires de notre système de santé.

La politique économique est ici confrontée à plusieurs objectifs sociaux aussi légitimes les uns que les autres : un objectif d'équilibre des comptes sociaux et de limitation des prélèvements collectifs, un objectif de haut niveau de soins et d'innovation dans le domaine du médicament, enfin un objectif de développement de l'emploi sur notre territoire. A l'inverse de « petits » pays comme la Suisse ou l'Irlande, qui peuvent définir une stratégie spécifique d'attractivité pour leur industrie, en France, ces objectifs doivent être conciliés autant qu'il est possible. Il faut pour cela un mode de régulation de l'industrie du médicament et plus généralement du système de santé, dont l'industrie du médicament constitue l'un des rouages qui soit efficace, préserve l'innovation et renforce la compétitivité de l'offre française de médicament. **C'est à l'Etat qu'il incombe d'assurer cette cohérence d'objectifs dans le souci de l'intérêt général.**



REXERVICES

102 avenue des Champs Elysées – 75008 Paris
Tél. 01 53 89 20 89 – Fax 01 45 63 86 79

Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française

Etude pour le LEEM

Avril 2004

Cette étude a été entreprise à la demande du LEEM (Les Entreprises du Médicament).

Elle a été conduite par le Centre de Recherches pour l'Expansion de l'Economie et le Développement des Entreprises (Rexecode), sous la direction de Michel Martinez, avec les contributions de Sylvie Duchassaing, Béatrice Guedj, Jean-Louis Guérin.

En premier lieu, nous avons cherché à exploiter les documents et les données statistiques pertinentes, pour définir un état des lieux de l'industrie du médicament, et en décrire le fonctionnement. Nous avons également veillé à tenir compte des changements importants qui sont à l'œuvre, notamment ceux liés à l'émergence des biotechnologies. Une vingtaine d'entretiens auprès de professionnels du secteur du médicament (entreprises, administrations, chercheurs...) a complété cette étude.

Les analyses et les conclusions présentées sont de la seule responsabilité de Rexecode.

Sommaire

Présentation et conclusions générales de l'étude.....	5
---	---

Introduction.....	15
-------------------	----

Première partie

<i>Les relations entre l'industrie du médicament et la croissance économique globale</i>	19
--	----

1. Spécialisation de l'offre et croissance économique	21
--	----

1.1. Une gamme de production diversifiée est-elle une source de croissance économique ?	21
---	----

1.2. Certaines industries génèrent-elles plus de croissance ?	22
---	----

2. Le marché mondial du médicament est en forte expansion	25
--	----

2.1. Une demande mondiale de médicaments en croissance	27
--	----

2.2. La perspective est une croissance durablement forte	31
--	----

3. L'industrie française du médicament a historiquement une position relativement forte	35
--	----

3.1. L'industrie française du médicament est génératrice d'emplois et d'excédents extérieurs.....	35
---	----

3.2. L'industrie du médicament investit fortement en recherche.....	45
---	----

3.3. La place de la France dans le monde	46
--	----

4. Conclusion de la première partie : une industrie du médicament forte est un atout pour la croissance économique	55
---	----

Deuxième partie

<i>Quelques spécificités de l'économie industrielle du médicament</i>	57
---	----

1. Le long processus de la découverte des médicaments	59
--	----

1.1. Deux phases de R&D : la recherche (pré-clinique) et le développement (clinique).....	60
---	----

1.2. La mise sur le marché et le remboursement.....	66
---	----

1.3. L'agrément ou Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	67
--	----

2. La vente de médicaments : une activité très encadrée	71
--	----

2.1. Un marché régulé.....	71
----------------------------	----

2.2. Des contrôles des prix, des volumes et de remboursement très différenciés ...	73
--	----

2.3. Marché national et taux d'ouverture des marchés	75
--	----

2.4. Le cas de la France.....	77
-------------------------------	----

3. L'émergence des « biotechnologies » : un nouveau paradigme	83
--	----

3.1. Les promesses des biotechnologies	84
--	----

3.2. Aperçu historique.....	85
-----------------------------	----

3.3. Les technologies utilisées	86
---------------------------------------	----

3.4. Quelques définitions des biotechnologies.....	88
--	----

3.5. Impact des biotechnologies sur l'innovation pharmaceutique	90
---	----

3.6. Le développement de partenariats	92
---	----

3.7. Le développement des « clusters »	94
--	----

3.8. Les premiers succès des biotechnologies sont déjà visibles	97
---	----

4. Le modèle économique de l'industrie du médicament.....	99
4.1. La commercialisation et la promotion des médicaments	101
4.2. La production de médicaments : un héritage de la production chimique ou de la pharmacie d'officine	103

5. Conclusion de la deuxième partie : une redistribution des paramètres de la compétitivité est en cours dans l'industrie du médicament.....	111
---	------------

Troisième partie

<i>Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament</i>	<i>117</i>
--	-------------------

1. Les deux faces de la mondialisation.....	119
--	------------

2. La concurrence par les coûts et le risque de délocalisation.....	123
--	------------

2.1. La concurrence par les coûts de main d'œuvre	123
---	-----

2.2. La fiscalité des personnes : la France en position délicate.....	128
---	-----

2.3. La concurrence par l'imposition du capital et les aides à l'investissement....	130
---	-----

3. L'industrie du médicament est confrontée à un nouveau modèle de recherche.....	135
--	------------

3.1. La R&D en France : l'industrie du médicament investit plus que d'autres branches	135
---	-----

3.2. Comparaisons internationales de dépenses de recherche et développement des entreprises	137
---	-----

3.3. Les dépenses publiques de R&D en santé et en sciences du vivant.....	148
---	-----

3.4. Les crédits publics américains accordés à l'objectif de santé ont explosé.....	149
---	-----

3.5. Mais il faut tenir compte également des budgets alloués aux sciences de la vie.....	152
--	-----

4. Le défi nouveau des biotechnologies.....	157
--	------------

4.1. Une prédominance des Etats-Unis	157
--	-----

4.2. En Europe, le Royaume-Uni et la Suisse ont pris une large avance	158
---	-----

5. Conclusion de la troisième partie : la France est concurrencée par les coûts et par l'innovation.....	165
---	------------

Annexe A

<i>Le dispositif juridique des essais cliniques</i>	<i>167</i>
---	------------

Annexe B

<i>La pharmacovigilance.....</i>	<i>169</i>
----------------------------------	------------

Annexe C

<i>Les différentes formes galéniques des médicaments.....</i>	<i>171</i>
---	------------

Annexe D

<i>Personnes interrogées.....</i>	<i>173</i>
-----------------------------------	------------

Présentation et conclusions générales de l'étude

La présente étude a pour objet de dégager les enjeux de l'avenir de l'industrie du médicament pour l'économie française.

1. L'industrie du médicament est aujourd'hui confrontée à deux défis majeurs susceptibles de créer de nouvelles opportunités mais aussi de remettre en cause l'attractivité de notre territoire pour la production du médicament.

Le premier défi est un changement profond du modèle économique de l'innovation pharmaceutique avec le rôle croissant des biotechnologies qui entraîne un risque de concentration des centres de recherche mondiaux et pose la question de la place future de la France dans cette redistribution des pôles d'innovation.

Le second défi concerne le maintien des centres de production de médicament sur notre territoire, problématique qui renvoie à la question classique de la compétition par les coûts et de façon plus générale, à celle des paramètres institutionnels de la compétitivité.

2. Le maintien d'une industrie du médicament sur son propre territoire est un atout pour la santé de la population. Les systèmes de santé doivent répondre à une demande de soins toujours plus grande. Les progrès réalisés en matière de soins médicaux et de médicaments y contribuent largement. Une bonne interaction entre la recherche, les essais cliniques et le système de soins ainsi que l'importance d'un accès rapide aux innovations pharmaceutiques sont autant de facteurs essentiels pour la qualité des soins et largement favorisés par la proximité géographique. Il apparaît donc que la proximité entre la recherche et le développement du médicament par les essais cliniques et le système de soins hospitaliers constitue un élément important pour la qualité des soins. Par ailleurs, de nombreux industriels considèrent qu'à l'avenir, le médicament sera de plus en plus co-produit, c'est-à-dire produit en même temps qu'il est administré au patient. Il est donc souhaitable de maintenir autant que possible l'intégrité de la chaîne complète du médicament sur notre territoire.

3. Une industrie du médicament forte est aussi un atout pour la croissance économique et pour l'emploi. La demande mondiale de médicament augmente de 8 % par an en termes réels, soit deux fois plus vite que le produit intérieur et toutes les projections montrent que ce mouvement est appelé à se poursuivre durablement. Maintenir, voire développer, une industrie du médicament forte et compétitive constitue un facteur favorable à la croissance économique globale et donc à l'emploi.

4. Or l'industrie française du médicament est aujourd'hui doublement menacée et la question de l'attractivité du territoire français pour cette industrie est posée. Le risque pour l'industrie du médicament dans les pays développés, notamment pour la France, serait de perdre sur le terrain de la compétitivité par les coûts mais en même temps de se faire distancer par d'autres pays plus avancés sur le terrain de la compétitivité par la différenciation qui est celui de la recherche et de l'innovation.

5. La première partie de l'étude examine les relations entre l'industrie du médicament et la croissance économique globale. Elle rappelle d'abord les réponses de la théorie économique à la question des relations entre spécialisation sectorielle et croissance économique. Elle observe notamment que la demande mondiale de médicaments est en croissance forte et que la tendance est appelée à se poursuivre durablement. Cette première partie débouche sur une conclusion principale. Dans un marché mondial en expansion, le maintien d'une offre compétitive de médicament est un facteur favorable pour la croissance et l'emploi national.

6. Si l'industrie du médicament est une industrie principalement tournée vers la consommation finale pour laquelle les effets de diffusion au secteur aval restent *a priori* modestes, l'expansion à un rythme élevé du marché mondial constitue une opportunité de développement. La France a acquis dans le passé une position forte assez largement fondée sur le marché domestique. Cependant le rôle des exportations s'est accru au point que l'industrie du médicament exporte aujourd'hui la moitié de sa production et que l'excédent des échanges extérieurs de médicament est passé de 800 millions en 1995 (en euros constants actuels) à plus de 3 milliards

d'euros actuellement. Pour l'avenir d'une industrie aussi tournée vers l'extérieur, la question de la compétitivité est cruciale.

7. Le commerce mondial de produits pharmaceutiques augmente beaucoup plus vite que le commerce mondial. Toutes les analyses montrent que ces tendances vont se maintenir dans les décennies à venir (vieillesse de la population, arrivée à la prospérité du continent asiatique et nouvelles avancées thérapeutiques) et ce malgré le développement des génériques. La demande mondiale en médicaments devrait continuer à dépasser tendanciellement la demande mondiale globale. Les pays avec une forte industrie pharmaceutique devraient donc en tirer un bénéfice de croissance.

8. Au-delà de l'intérêt d'un secteur contribuant à l'excédent commercial, d'autres arguments peuvent être avancés pour soutenir que la France dispose d'un avantage comparatif dans l'industrie du médicament. Nous disposons en effet déjà d'une industrie du médicament. Notre système de formation est considéré comme bon. La main-d'œuvre est de qualité (médecins, pharmaciens, ingénieurs) et l'industrie du médicament est fortement intensive en personnel qualifié. Notre marché national est large et solvable. Nos infrastructures sont bonnes et il ne faut pas perdre de vue que la fabrication de médicaments est une industrie lourde, qui nécessite également de bonnes infrastructures.

9. En résumé, une industrie du médicament forte constitue un atout pour la croissance et pour l'emploi. Maintenir ou renforcer l'attractivité de notre territoire pour l'industrie du médicament constitue un enjeu pour la politique économique. Si par exemple, la demande mondiale en produits pharmaceutiques poursuivait son expansion au rythme de 13 % l'an en valeur et que la part de marché française demeure à l'avenir stable, le gain pour l'économie française est de 20 milliards d'euros (constants) de recettes d'exportations supplémentaires par an à l'horizon 2012 (par rapport à une situation où les exportations n'auraient crû qu'au taux moyen de 5,1 % l'an comme la moyenne de nos exportations). Même en tenant compte de la hausse des importations, ceci conduirait à un surplus d'environ un

point de croissance de l'économie française sur cette période. L'enjeu n'est pas négligeable.

10. La deuxième partie de l'étude s'efforce de dégager des caractéristiques de l'économie industrielle du médicament et les paramètres d'attractivité pour cette industrie. L'industrie du médicament est caractérisée par la longueur du processus qui va de la recherche de nouvelles molécules à leur mise sur le marché par une nouvelle vague de progrès technique et par une forte implication des pouvoirs publics. Cette deuxième partie montre que les facteurs de la compétitivité ne sont pas les mêmes pour tous les maillons de la chaîne de valeur du médicament.

11. La chaîne du médicament comporte plusieurs maillons que l'on regroupera en cinq principaux, la découverte du médicament, le développement, la production du principe actif, la production finale et le conditionnement et la commercialisation. Les facteurs de compétitivité sont différents pour chacune des étapes et doivent être analysés de façon distincte. De façon générale, on peut avancer l'idée que les premiers maillons (recherche et développement) relèvent plutôt d'avantages concurrentiels par la différenciation, les derniers (production finale et conditionnement) sont plus sensibles aux avantages concurrentiels par les coûts. Mais il convient d'être plus précis. Il est probable que les groupes mondialisés développeront chacun de ces segments là où les conditions seront les plus avantageuses pour eux.

12. A l'étape de la recherche des molécules, la qualité du maillage d'expertises et de compétences est primordiale, ce qui suppose un niveau élevé et une proximité de la recherche publique. Le tissu des start-up, qui facilitent le transfert technologique, doit aussi être dynamique, ce qui suppose l'accès à un financement risqué, qu'il soit public ou privé (capital-risque). En matière de *cluster*, les effets d'agglomération jouent et ont des effets cumulatifs. Une fois qu'un pôle est formé, il attire de nouveaux projets, de nouvelles entreprises se créent. Et il devient alors plus difficile de créer un nouveau pôle *ex nihilo*. Les mouvements de concentration sont déjà à l'œuvre, aux Etats-Unis et en Europe et il y a là un train à ne pas manquer.

13. La phase de développement qui consiste dans la réalisation des essais cliniques dépend d'autres facteurs. Des expérimentations doivent être conduites rapidement sur un grand nombre de patients. Il faut en premier lieu que les procédures d'autorisation administrative d'essai clinique soient rapides. Ensuite, le recrutement des patients et des médecins investigateurs doit s'effectuer rapidement et aux coûts les plus faibles. Cela suppose que les structures hospitalières soient sensibles et ouvertes à ces essais, voire incitées à les mener. Nombreux sont ceux qui jugent que cette dépendance vis-à-vis des structures hospitalières va s'amplifier avec l'arrivée des médicaments issus des biotechnologies. Il est envisagé que l'on assiste à l'émergence de plateformes techniques spécialisées dans une pathologie et au sein de laquelle s'effectueraient les soins et les essais cliniques.

14. Dans le domaine de la production, on distingue en général deux phases : la production du principe actif (l'essence du médicament) et la finalisation du médicament, étape qui comporte à la fois la galénique (le choix de la forme d'administration du médicament) et son conditionnement. Les facteurs de localisation diffèrent selon ces deux segments.

15. La production de principe actif se réalise en général dans une usine de chimie fine. Ces usines mettent en jeu des processus de fabrication moderne, ce qui demande d'importants investissements et exige une main d'œuvre et des infrastructures de qualité. Une réglementation environnementale moins contraignante constitue également un facteur d'attractivité, ce qui peut expliquer l'essor de quelques pays de l'Est. Les molécules produites sont protégées par un brevet pendant dix à quinze ans. Pour les entreprises titulaires de ces brevets, la localisation de la production doit se faire dans un pays où la propriété industrielle est respectée, ce qui exclut un grand nombre de pays émergents. Ces usines dégagent une importante valeur ajoutée, les bénéfices sont importants, si bien que la localisation va dépendre de l'imposition des bénéfices. L'émergence de l'Irlande dans le paysage de l'industrie du médicament en moins de dix ans tient notamment à une imposition très faible des bénéfices.

16. La production finale (galénique) et le conditionnement des médicaments sont quant à eux des activités intensives en main d'œuvre. Les coûts de la main d'œuvre sont donc déterminants, ce qui explique le développement d'usines pharmaceutiques dans les pays du Maghreb et d'Europe de l'Est. Lorsqu'ils ne sont pas génériquables, leur production par petits lots doit être cependant très réactive à la demande, ce qui exclut une localisation à grande distance des marchés à servir (une localisation en Inde pour desservir le marché européen semble difficile). Lorsqu'ils sont génériquables et susceptibles d'être produits à grande échelle, la barrière de la distance diminue et la production de génériques peut alors se déplacer dans des pays d'Asie comme l'Inde pour desservir directement les grands marchés (Etats-Unis, Europe).

17. En dehors de ces facteurs de localisation spécifiques à ces différentes étapes du cycle du médicament, d'autres facteurs, plus transversaux, jouent. Il en est ainsi des facteurs généraux de compétitivité des entreprises. Au cours des entretiens que nous avons conduits, il a été indiqué à plusieurs reprises que la prévisibilité de la fiscalité spécifique au médicament est un facteur déterminant des stratégies des entreprises. Il apparaît souvent difficile aux dirigeants des filiales françaises de défendre de nouveaux investissements en France, lorsque les résultats qu'ils avaient auparavant annoncés à leur maison mère sont réduits fortement du fait d'un changement récent de la fiscalité (notamment sur les taxes sur la promotion).

18. C'est à la lumière de l'ensemble de ces observations qu'il convient maintenant d'analyser l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament et les orientations pour la préserver ou mieux encore la renforcer. La troisième partie examine la position actuelle et les perspectives de l'industrie pharmaceutique française dans la compétition mondiale. Cette position est traditionnellement bonne, mais elle a reculé. La France a perdu 1,7 point de parts de marché mondial au cours des quinze dernières années, quand l'Irlande et la Suisse en gagnaient autant chacune. Elle est aujourd'hui directement menacée face au double problème du changement du paradigme de la recherche et de l'innovation et du changement des rapports de compétitivité mondiaux par les coûts.

Des pays comme la Hongrie ou la République tchèque ont des coûts de main d'œuvre plus de sept fois inférieurs à la France et disposent d'une qualité de main d'œuvre suffisante pour mener à bien cette production. La concurrence par les coûts recèle parfois d'autres formes. En France, le taux de l'imposition sur les sociétés est de près de cinq points supérieur à la moyenne européenne. Les pays anglo-saxons, comme la Grande-Bretagne et surtout l'Irlande, ou bien la Suisse sont de redoutables concurrents pour la localisation des centres d'excellence, ces usines où l'on fabrique les principes actifs.

En matière d'effort de recherche et développement, l'effort déployé par les Etats-Unis, à travers les budgets des NIH, impressionne. Leurs budgets ont doublé en cinq ans et cela devrait continuer. Même si tout bien considéré, l'effort de la France dans les sciences de la Vie est important, il y a là une tendance que notre pays ne semble pas emprunter. En Europe, d'ailleurs émerge déjà une hiérarchie des sociétés de biotechnologie. La Grande-Bretagne est de loin le pays leader, suivie par la Suisse, l'Irlande et l'Allemagne. Notre pays semble avoir pris un net retard et il n'est pas sûr que ses réactions soient suffisantes.

19. Au moment où les pouvoirs publics se préoccupent à juste titre de la soutenabilité de notre système d'assurance maladie, quelques idées essentielles doivent être rappelées.

20. Le médicament peut être perçu comme une dépense, c'est-à-dire comme un coût, mais il convient de rappeler qu'il constitue d'abord un facteur de progrès, c'est-à-dire un bénéfice pour la santé publique. L'approche financière met l'accent sur la dépense et du point de vue de la dépense, la France peut apparaître en position défavorable et si le haut niveau de consommation de médicaments s'explique en partie par des gaspillages, il convient de les corriger. Mais le haut niveau de consommation de médicaments correspond aussi et surtout à une couverture très large du risque maladie qui constitue un élément du bien être collectif.

21. La réflexion actuelle privilégie trop souvent la description du passé sans s'inscrire suffisamment dans une vision prospective. On notera par exemple que le rapport du Haut Conseil pour l'avenir de

L'Assurance-Maladie ne fait pratiquement pas mention de la situation nouvelle créée par le courant d'innovation des biotechnologies. Or le développement des biotechnologies entraîne de nombreuses conséquences majeures. La première est la nécessité d'une recherche à un niveau suffisant capable de réagir à l'avance considérable prise par les Etats-Unis. En outre, l'arrivée de médicaments de haute technologie sera probablement accompagnée de l'émergence de centres d'excellence en matière de soins. Ces centres d'excellence dessineront à terme une nouvelle cartographie européenne des soins (ce qu'avait par exemple su faire la France dans les années 80 dans le traitement des maladies cardiaques). Or il existe un lien entre centres de recherche pour le médicament et accès aux soins, par le biais de la formation des praticiens et de l'éducation des patients dans l'usage du médicament.

22. Il convient aussi d'insister sur l'importance de la variable du temps dans l'industrie du médicament. Le processus d'apparition du médicament (partiellement technologique, partiellement réglementaire) et la longue durée de la période d'investissement par rapport à la période d'exploitation a des implications économiques très importantes. Dans la mesure où le retour sur investissement doit s'opérer sur environ un tiers de la durée totale de protection du brevet, tout décalage dans le démarrage effectif de l'exploitation des brevets a un effet négatif considérable sur le résultat d'exploitation. Un calcul approximatif suggère qu'un an de décalage du début de la période de commercialisation est susceptible de faire disparaître une large partie de la rentabilité attendue d'un médicament. On mesure aussi l'importance du risque lié à l'investissement initial et la nécessité d'être rigoureux dans la gestion des délais administratifs de mise sur le marché.

23. On soulignera enfin que l'industrie du médicament est et restera une industrie largement régulée par les pouvoirs publics. La forme de cette régulation est essentielle pour le maintien d'un courant de recherche, d'innovation, de production et d'emploi sur notre territoire. Cela est encore plus vrai dans les pays où le marché domestique du médicament est de taille importante comme les Etats-Unis, l'Allemagne ou la France. Personne ne gagnerait à une régulation déséquilibrée qui se traduirait par un recul de notre

industrie du médicament, pas même les patients bénéficiaires de notre système de santé. La politique économique est ici confrontée à plusieurs objectifs sociaux aussi légitimes les uns que les autres : un objectif d'équilibre des comptes sociaux et de limitation des prélèvements collectifs, un objectif de haut niveau de soins et d'innovation dans le domaine du médicament, enfin un objectif de développement de l'emploi sur notre territoire. A l'inverse de « petits » pays comme la Suisse ou l'Irlande, qui peuvent définir une stratégie spécifique d'attractivité pour leur industrie, en France, ces objectifs doivent être conciliés autant qu'il est possible. Il faut pour cela un mode de régulation de l'industrie du médicament et plus généralement du système de santé, dont l'industrie du médicament constitue l'un des rouages, qui soit efficace, préserve l'innovation et renforce la compétitivité de l'offre française de médicament. C'est à l'Etat qu'il incombe d'assurer cette cohérence d'objectifs dans le souci de l'intérêt général.

Introduction

La présente étude examine les enjeux de l'avenir de l'industrie du médicament pour l'économie française.

Notre industrie pharmaceutique est issue d'une tradition de grands innovateurs. Elle occupe une place honorable dans la compétition mondiale. Elle est aujourd'hui confrontée à deux défis majeurs susceptibles de créer de nouvelles opportunités mais aussi de remettre en cause l'attractivité de notre territoire pour l'industrie du médicament. Le premier défi est un changement profond du modèle économique de l'innovation pharmaceutique avec le rôle croissant des biotechnologies. La question posée est le risque de concentration des pôles de recherche mondiaux et la place future de la France dans cette redistribution. Le second défi concerne le maintien des centres de production de médicament sur notre territoire, problématique qui renvoie à la question classique de la compétition par les coûts.

Or la présence d'une industrie du médicament forte implantée sur le territoire national est un atout à la fois pour la santé publique et pour la croissance économique.

Les systèmes de santé doivent répondre à une demande de soins toujours plus grande. Les progrès réalisés en matière de soins médicaux et de médicaments y contribuent largement. On sait par exemple que le médicament a joué un rôle fondamental dans la stratégie thérapeutique de pathologies qui mettent en jeu le pronostic vital : maladies cardiovasculaires, cancers, infection à VIH... La mortalité induite par certaines maladies comme le rhumatisme articulaire aigu a baissé de plus 80 % grâce aux antibiotiques. Le nombre de malades atteints par l'hépatite B a été divisé par trois dans les années 1990. Les approches thérapeutiques du sida ou trithérapies ont divisé la mortalité par quatre en moins de dix ans, faisant baisser considérablement le coût du traitement et permettant aux malades d'être traités hors de l'hôpital.

Une industrie du médicament sur son propre territoire est un atout pour la santé de la population. Le médicament joue un rôle important dans le système de soins. On peut penser à première vue

que la localisation de la production des médicaments est d'importance mineure pour la qualité des soins dès lors que ces médicaments peuvent être obtenus sur le marché mondial. Ce serait négliger les enjeux de l'interaction entre la recherche, les essais cliniques et le système de soins ainsi que l'importance d'un accès rapide aux innovations pharmaceutiques, autant de facteurs largement favorisés par la proximité géographique.

On ajoutera que les nouveaux médicaments font de plus en plus appel aux techniques des « biotechnologies » et que celles-ci conduisent à des modifications profondes tant dans la recherche de cibles que dans la fabrication des nouvelles molécules, certains médicaments pouvant être « composés sur mesure pour chaque patient ». Sans aller pour l'instant jusque-là, il apparaît d'ores et déjà que la proximité entre la recherche et le développement du médicament par les essais cliniques et le système de soins hospitaliers est un élément important pour la qualité des soins.

Une industrie du médicament forte est aussi un atout pour la croissance économique et pour l'emploi. La demande mondiale de médicament augmente deux fois plus vite que le produit intérieur et toutes les projections montrent que ce mouvement est appelé à se poursuivre durablement. Maintenir voire développer une industrie du médicament forte et compétitive constitue un facteur favorable à la croissance économique globale et à donc à l'emploi. Or l'industrie française du médicament est aujourd'hui doublement menacée et la question de l'attractivité du territoire français pour cette industrie est posée.

Dans son ouvrage, *L'avantage concurrentiel des nations*, Michael Porter a cherché à élucider le rôle joué par l'environnement économique, institutionnel et politique d'une nation dans la compétitivité mondiale de ses entreprises et à identifier les paramètres nationaux qui favorisent un avantage concurrentiel dans une activité donnée. Il distingue deux grands types d'avantages concurrentiels, les avantages fondés sur les coûts et les avantages fondés sur la différenciation.

Un avantage par les coûts signifie que les entreprises d'un secteur réussissent à concevoir, produire et commercialiser leurs produits à un prix de revient plus faible que leurs concurrentes sur le marché mondial. Un tel avantage ouvre la possibilité d'un arbitrage entre un prix de vente plus bas qui permet de gagner des parts de marché ou un profit plus élevé qui permet de développer de nouvelles recherches et de nouveaux investissements. Dans les deux cas, la nation est gagnante. L'avantage par la différenciation est la capacité à fournir un produit supérieur aux autres en termes de qualité et de caractéristiques particulières. Les industries à fort contenu de recherche et d'innovation sont plutôt orientées vers les stratégies de différenciation. C'est le cas de l'industrie du médicament. Mais pour certains maillons de la chaîne de valeur du médicament, notamment le conditionnement final du médicament, des coûts faibles peuvent constituer un avantage concurrentiel important.

Le risque pour l'industrie du médicament dans les pays développés, notamment pour la France, serait de perdre sur le terrain de la compétitivité par les coûts mais en même temps de se faire distancer par d'autres pays plus avancés sur le terrain de la compétitivité par la différenciation.

L'étude est organisée en trois parties.

La première partie examine les relations entre l'industrie du médicament et la croissance économique globale. Elle rappelle d'abord les réponses de la théorie économique à la question des relations entre spécialisation sectorielle et croissance économique. Elle observe notamment que la demande mondiale de médicaments est en croissance forte et que la tendance est appelée à se poursuivre durablement. Cette première partie débouche sur une conclusion principale : le maintien d'une offre compétitive de médicament est un facteur favorable pour la croissance et l'emploi national.

La deuxième partie s'efforce de dégager des caractéristiques de l'économie industrielle du médicament et les paramètres d'attractivité pour cette industrie. Elle met l'accent sur le long processus qui va de la recherche de nouvelles molécules à leur mise sur le marché. Cette deuxième partie montre que les facteurs de la

compétitivité ne sont pas les mêmes pour tous les maillons de la chaîne de valeur du médicament. L'attractivité du territoire pour l'industrie du médicament met en jeu à la fois des avantages concurrentiels par la différenciation et des avantages concurrentiels par les coûts, dans une proportion différente selon les étapes du processus de production du médicament.

Nous examinons dans la troisième partie la position actuelle et les perspectives de l'industrie pharmaceutique française dans la compétition mondiale. Cette position est traditionnellement bonne, mais elle a été sensiblement érodée et elle est aujourd'hui menacée face au double problème du changement du paradigme de la recherche et de l'innovation et du changement des rapports de compétitivité mondiaux par les coûts.

On rappellera enfin que l'industrie du médicament est une industrie régulée et fait partie d'un système de soins largement administré. Le rôle de l'Etat est donc crucial. Il revient à l'Etat de définir les règles générales de la consommation de médicament mais aussi de créer les conditions favorables à une industrie forte, innovatrice et compétitive. C'est l'intérêt de la croissance et de l'emploi comme celui de notre santé publique.

Première partie

Les relations entre l'industrie du médicament et la croissance économique globale

Nous examinons dans cette première partie les relations entre l'industrie du médicament et la croissance économique globale.

Dans la théorie pure du commerce international, la question de la spécialisation industrielle ne se pose pas. Un pays n'a pas à rechercher ou encourager une spécialisation industrielle plutôt qu'une autre car celle-ci découle des caractéristiques technologiques du pays et des quantités de facteurs de production dont il dispose. Dans la réalité économique contemporaine, les hypothèses du modèle théorique sont loin d'être vérifiées, notamment les hypothèses de concurrence parfaite et de rendements décroissants. C'est en particulier le cas de l'industrie du médicament pour au moins deux raisons. L'industrie du médicament est une industrie à haut niveau d'innovation. Pour rester innovatrice, cette industrie doit maintenir un courant élevé de recherche qui implique une prise de risque importante et dans certaines limites des rendements de production croissants. Ceux-ci sont d'ailleurs renforcés par le fait que la production du principe actif, constituant de base du médicament, nécessite de longs délais et d'importants investissements. Ces données économiques (concurrence imparfaite, rendements croissants à la production) expliquent que le modèle du secteur, sur lequel nous reviendrons longuement dans la deuxième partie, relève plus de la théorie de la concurrence monopolistique que de celle de la concurrence parfaite, comme c'est d'ailleurs très généralement le cas dans les industries les plus avancées. Dans ce contexte, la nature et le niveau de spécialisation industrielle n'est pas neutre pour la croissance économique.

Trois types d'arguments montrent qu'une industrie française du médicament forte et compétitive est un atout pour la croissance économique. Ces arguments concernent la nature de l'offre de médicament, la tendance durablement croissante de la demande mondiale et la position historique acquise par l'industrie française du médicament qui constitue en soi un avantage mais pas un acquis à l'abri de toute menace.

1. Spécialisation de l'offre et croissance économique

La première catégorie de questions concernant la relation entre industrie pharmaceutique et croissance économique tourne autour de la nature de l'offre industrielle de médicament. Nous examinerons plus précisément deux questions : une gamme de production diversifiée est-elle une source de croissance économique ? Certaines industries sont-elles susceptibles de générer plus de croissance ?

1.1. Une gamme de production diversifiée est-elle une source de croissance économique ?

Du point de vue économique, un bien d'équipement augmente le stock de capital, ce qui accroît le potentiel de croissance des secteurs en aval. Un bien intermédiaire augmente les possibilités de combinaisons productives des entreprises, ce qui est favorable à la croissance. Un bien de consommation finale profite uniquement aux consommateurs, ce qui améliore le bien-être de la population, mais aurait peu d'effets de diffusion sur la croissance globale. Or l'industrie du médicament est pour une très large part un bien de consommation finale. Un bien de consommation final ne jouerait sur le potentiel de croissance que dans la mesure où il améliorerait la capacité de production de la population. C'est certainement le cas du médicament dont on sait qu'il contribue à l'accroissement de la longévité de la main-d'œuvre, mais il faut admettre que la relation est difficilement mesurable.

En outre, disposer de médicaments pour soigner sa santé ne signifie pas nécessairement produire ces médicaments sur son propre territoire. L'essentiel pour un patient est de bénéficier des médicaments adaptés à son mal et cela indépendamment du lieu de la fabrication des produits. Les pouvoirs publics doivent donc avoir comme objectif l'accès aux médicaments adaptés aux besoins de la population, mais la question de l'existence d'une industrie du médicament domestique ne se poserait que dans la mesure où certains médicaments nécessaires à la population ne seraient pas accessibles sur le marché mondial. En fait, il apparaît que le médicament est un élément d'une chaîne d'accès aux soins et que, un peu comme un

service, sa consommation optimale suppose une forme de co-production (le médicament est d'une certaine façon « produit » ou amélioré en même tant qu'il est consommé) dans le système de soin. L'argument, difficile à apprécier sur le plan économique, est considéré comme important par les industriels qui plaident pour une chaîne structurée qui va de la recherche du médicament jusqu'au système de soins aux patients.

On notera enfin que certaines branches de l'industrie pharmaceutique sont des biens intermédiaires (pharmacie animale ou recherche sur les OGM par exemple). Ainsi en 2001, les consommations intermédiaires (au sens des comptes économiques de la nation) de médicaments représentaient en France 12,5 milliards d'euros pour un marché domestique total de 40,4 milliards d'euros. Or en concurrence monopolistique, une plus grande variété d'*inputs* (de biens intermédiaires) garantit une meilleure efficacité économique de la combinaison productive. Il y a donc intérêt pour un pays à avoir accès pour ses consommations intermédiaires au plus grand nombre possible de ces biens.

1.2. Certaines industries génèrent-elles plus de croissance ?

La question se pose aussi de savoir si la nature de la spécialisation joue un rôle sur la croissance économique.

Les théories traditionnelles du commerce international considèrent que l'ouverture au commerce international et la libéralisation des échanges sont toujours profitables, et ce indépendamment de la nature de la spécialisation. La spécialisation s'opère en fonction des avantages comparatifs mais tous les pays gagnent à l'échange. Les effets de la spécialisation, à la base de la théorie classique du commerce international, doivent toutefois être examinés dans une perspective dynamique. Une position initiale faible dans un secteur à économies d'échelle peut conduire à une exclusion progressive de ce secteur. S'il s'agit d'un secteur pour lequel la demande est forte, le pays peut alors perdre du terrain. Tous les secteurs ne sont donc pas équivalents d'un point de vue dynamique.

De façon générale, les industries à forte intensité en recherche ou à forte intensité en travail qualifié sont généralement jugées comme plus porteuses de croissance que les autres. Les raisons en sont multiples : incitation à la formation de personnels qualifiés, niveaux de rémunérations plus élevés donc incitations à se former, effets induits de certaines innovations sur toute l'économie.

Pour un pays industrialisé, la spécialisation vers les secteurs à fort contenu de recherche et de qualification permet de limiter l'exposition à la concurrence des pays émergents. C'est un des éléments centraux de la stratégie à l'horizon 2010 que l'Union européenne s'est donnée à Lisbonne : devenir une économie plus largement fondée sur la recherche et la connaissance. De ce point de vue, la pharmacie apparaît dans les premiers rangs au même titre que l'aéronautique et les technologies de l'information et des communications. Le tableau suivant confirme que l'industrie du médicament y est en bonne position du point de vue de la part de l'emploi consacrée aux activités de recherche et développement.

Part des effectifs de chercheurs dans le total des effectifs salariés
(en %, année 2001)

Branches industrielles	
Construction aéronautique et spatiale	20,7
Industrie pharmaceutique	20,4
Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique	19,1
Fabrication d'équipements radio et télécommunication (1)	18,4
Fabrication de machines de bureau et matériel informatique	8,8
Fabrication de machines et appareils électriques	8,6
Services informatiques	8,2
Industrie chimique (2)	7,7
Fabrication de machines et équipements (3)	7,4
Industrie automobile	7,3
Caoutchouc et plastiques	6,3
Industries manufacturières diverses	6,0
Ingénierie, études et contrôles techniques	6,0
Construction navale et matériels de transport terrestre (4)	4,6
Textiles, habillement, cuirs et chaussures	4,5
Fabrication de verre et articles en verre	4,2
Travail des métaux	3,5
Fabrication de matériaux de construction	3,3
Industries agricoles et alimentaires	2,7
Energie et extraction de produits énergétiques	2,4
Bois, papier, carton, édition, imprimerie	2,0
Services de transport et de communications	1,9
Total des entreprises	6,4

Source : Ministère de l'Éducation Nationale - DPD C3

(1) y compris composants électroniques.

(2) y compris fibres artificielles et synthétiques.

(3) y compris armement et appareils domestiques.

(4) hors automobile.

En résumé, par sa nature, l'offre industrielle du médicament peut entraîner certains effets favorables à la croissance économique. Il nous semble cependant que l'argument dominant se situe du côté de l'évolution de la demande mondiale.

2. Le marché mondial du médicament est en forte expansion

De nombreuses études soulignent l'importance d'une spécialisation industrielle adaptée à la dynamique de la demande mondiale. Un pays gagnera à se spécialiser dans les produits dont la demande mondiale est en forte croissance.

Par exemple, une étude empirique de Bensidoun, Gaulier et Unal-Kesenci menée sur cinquante-trois pays et trente ans souligne l'importance pour un pays de se spécialiser sur des biens pour lesquels la demande mondiale croît fortement et à être capable de réallouer sa production en fonction de l'évolution de la demande. Les graphiques suivants montrent comment les pays ayant connu une forte croissance sont ceux qui se sont spécialisés sur les biens à forte progression de la demande. Disposer de capacités productives sur un marché mondial en fort développement constitue donc un atout pour la croissance économique. Or, le marché du médicament est et restera durablement un marché en forte expansion.

Groupe de référence : spécialisation par dynamique de produits, 1967-1996



Source : calculs des auteurs à partir de CEPII, base de données CHELEM.

Pays qui ont convergé : spécialisation par dynamique de produits, 1967-1996



Source : calculs des auteurs à partir de CEPII, base de données CHELEM.

Source : CEPII, *Compétitivité des nations*, 1998

On rappellera d'abord que selon les données de l'étude Eco-Santé (OCDE 2003), les pays de l'OCDE ont dépensé en moyenne 8,4 % de leur produit intérieur brut en biens et services de santé. Les trois pays consacrant la proportion la plus élevée du PIB aux dépenses de santé sont les États-Unis (13,9 %), la Suisse (10,9 %) et l'Allemagne (10,7 %). La France occupe la quatrième position avec 9,5 % du PIB consacrés aux soins de santé en 2001 (8,5 % en moyenne dans l'Union européenne). Les médicaments représentent 10 % à 20 % des dépenses totales de santé dans les pays de l'OCDE (plus de 20 % en France et en Italie, 14,5 % en Allemagne, 12 % aux États-Unis).

Selon IMS (*Intercontinental Marketing Services* est le principal fournisseur privé de données sur le secteur pharmaceutique), en 2002 le marché mondial du médicament était de 400 milliards de dollars (aux prix de fabrication) et ce marché serait en passe de doubler en dix ans.

Ventes mondiales de médicaments en 2002
(aux prix sortie d'usine)

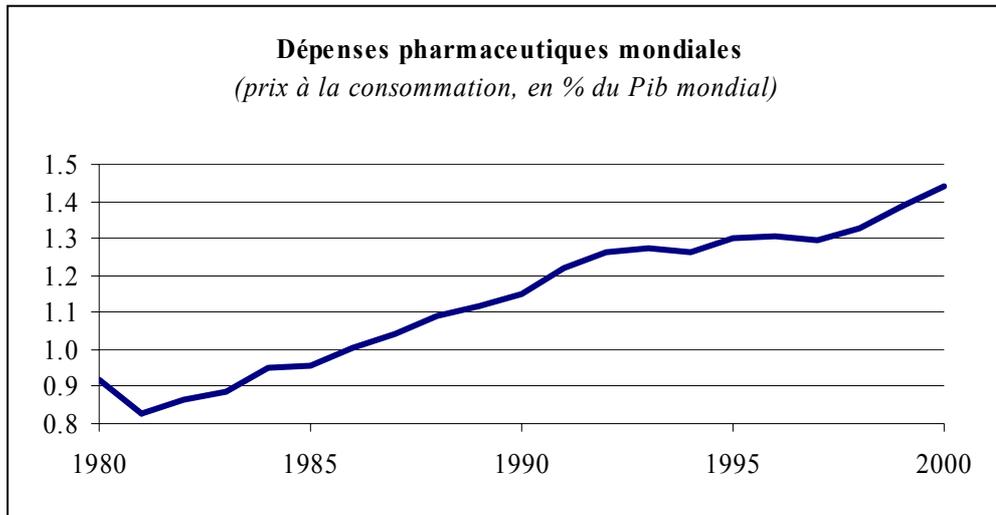
	Ventes finales (milliards \$)	Part des dépenses mondiales (en %)	Taux de croissance (\$ constant, en %)
Amérique du Nord	203,6	51	12
Union européenne	90,6	22	8
Reste de l'Europe	11,3	3	9
Japon	46,9	12	1
Asie (autres que Japon), Afrique et Australie	31,6	8	11
Amérique Latine	16,5	4	-10
Total	400,6	100	8

Source : IMS

2.1. Une demande mondiale de médicaments en croissance

La progression des dépenses de santé dans de nombreux pays de l'OCDE s'explique par la diffusion de techniques médicales modernes et l'accroissement des dépenses en produits pharmaceutiques, notamment en raison de la mise en circulation de médicaments nouveaux plus performants et plus coûteux.

Depuis 1990, la consommation mondiale de médicament croît rapidement, à un rythme proche de 8 % par an en termes réels, soit plus de deux fois plus que la croissance économique mondiale. Divers facteurs contribuent à soutenir le développement du marché. Les facteurs démographiques concernent la croissance de la population, le développement des classes moyennes dans les pays nouvellement industrialisés, le vieillissement de la population des pays développés, l'allongement de la vie, l'importance des modèles de mieux-être. Les facteurs institutionnels tiennent au remboursement des frais médicaux par les systèmes d'assurance-maladie avec comme conséquence une faible élasticité de la demande aux prix.



Source : OCDE, *Eco-santé 2003*

Les trois types de spécialités pharmaceutiques

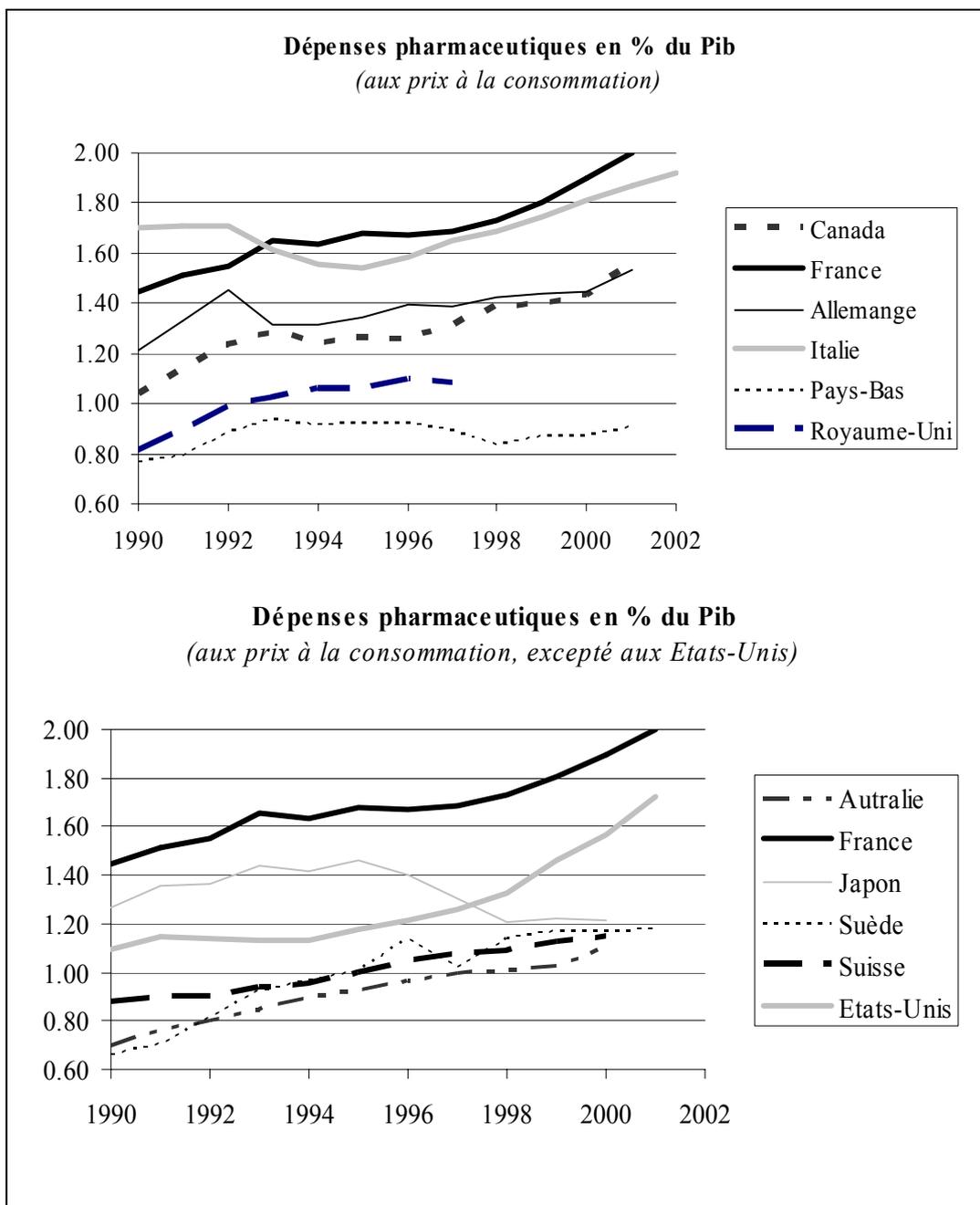
Il existe différents types de spécialités pharmaceutiques :

- les éthiques : médicaments de prescription brevetés et remboursés,
- les génériques : copies légales des médicaments éthiques remboursés,
- les OTC (*Over-the-counter*) : produits d'automédication en vente libre et non remboursables.

En 2002, le marché des médicaments non soumis à prescription représente près de 12 % de l'ensemble du marché pharmaceutique (en valeur) et les génériques 10 %. Les éthiques constituent la part la plus importante (78 %) et le moteur du marché pharmaceutique mondial. En effet, le taux de marge est y beaucoup plus élevé. Par exemple, Novartis qui a un segment « éthiques » et un autre comprenant des génériques et des OTC réalise un taux de marge de 29 % pour les éthiques et de 15 % pour le second segment.

Au sein des produits éthiques, on distingue généralement les médicaments innovants, qui apportent une réelle amélioration du service médical rendu et les « *me-too* », entités chimiques nouvelles mais voisines des produits existants par rapport auxquels elles n'apportent pas d'amélioration significative du service médical rendu.

Il existe entre pays une grande diversité des parts de marché ou des valeurs pour les secteurs des médicaments innovants, des médicaments génériques et de l'automédication. Les États-Unis sont un marché très dynamique tant pour les médicaments basés sur de nouvelles molécules que pour les médicaments génériques. En France, le marché des génériques représente 4,1 % du chiffre d'affaires hors taxe en 2002 mais progresse de près de 40 % par an.



Taux de croissance des marchés européens du médicament (2001)

	Marché (aux prix à la production) (en milliards d'euros)	Taux de croissance moyen annuel 1995-2001
Irlande	0,8	16,2
Grèce	1,9	14,1
Royaume-Uni	15,0	13,4
Norvège	1,0	12,4
Italie	13,3	11,8
Portugal	2,3	11,0
Espagne	8,1	10,8
Danemark	1,1	10,3
Suède	2,4	8,7
Finlande	1,3	7,7
Pays-Bas	2,8	7,5
Autriche	1,9	7,3
Suisse	2,2	7,1
Belgique	2,9	6,1
France	18,7	6,1
Allemagne	20,2	4,4
Ensemble de l'Union européenne	92,6	8,3

Source : EFPIA

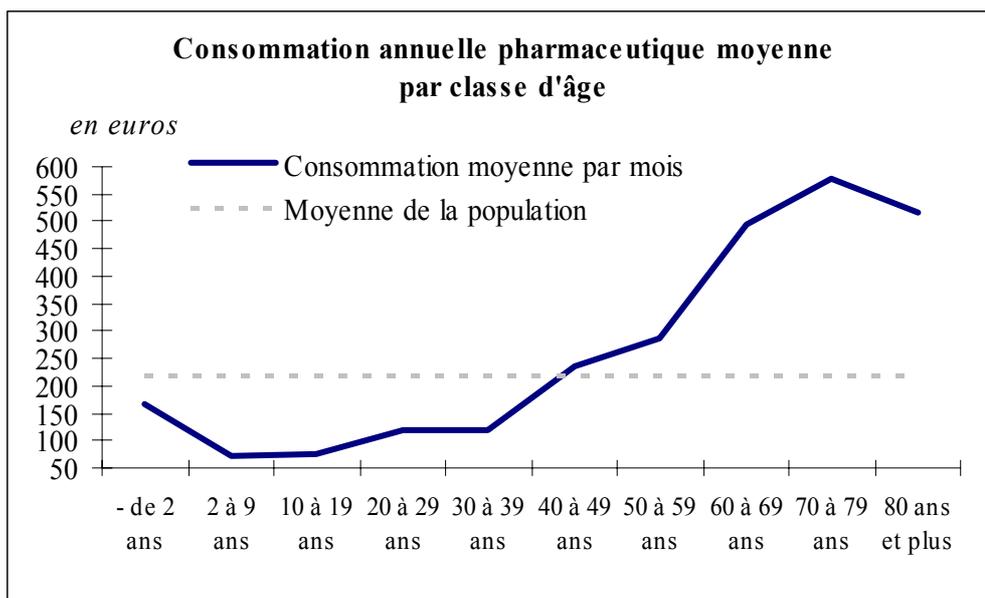
Les marchés les plus matures comme ceux de la France et de l'Allemagne augmentent le moins rapidement. A l'inverse, des pays comme l'Irlande, la Grèce, le Portugal et l'Espagne connaissent des taux de croissance rapides, supérieur à 10 % l'an (en euros courants).

2.2. La perspective est une croissance durablement forte

La demande de soins comme de médicaments est en constante augmentation pour plusieurs raisons.

Le marché est encore concentré pour 85 % dans les pays développés (Union européenne, Japon, Etats-Unis) pour une population qui ne doit guère excéder 15 % de la population du globe. Or, le médicament est un bien dont la demande croît plus vite que la richesse nationale. En conséquence, il n'est pas douteux que les pays émergents augmenteront fortement leurs dépenses de santé dans les années à venir.

Par ailleurs, la population vieillit dans tous les pays et en particulier dans les pays industriels. En France, 15,9 % de la population avait 65 ans et plus en 1999. Cette proportion passera à 20,6 % en 2015 et doublera d'ici 2050. Or, les dépenses de santé sont corrélées avec l'âge des malades : en France, la consommation moyenne par habitant est de l'ordre de 217 euros. Elle s'élève à 168 euros avant l'âge de un an, diminue et reste à un niveau bas jusqu'à l'âge de trente-neuf ans (120 euros) puis ne cesse de croître ensuite pour culminer à 578 euros pour les personnes de plus de soixante-dix ans. Au total, les plus de soixante-dix ans qui représentent 8,2 % de la population consomment plus de 21 % des dépenses de médicaments. Les plus de soixante ans, qui représentent 17 % de la population, consomment 42 % des dépenses totales de médicaments. Le vieillissement de la population générera donc des besoins médicaux plus importants.



Source : CREDES, 2001

On soulignera enfin que des domaines très larges de besoins médicaux ne sont toujours pas satisfaits. Une réelle attente thérapeutique subsiste pour les maladies cardio-vasculaires, les maladies infectieuses (dont le sida) et le cancer qui restent les principales causes de mortalité par maladie. Selon l'OMS, sur 18 000 pathologies connues, 66 % sont sans traitement satisfaisant. Des défis nouveaux sont liés au vieillissement de la population (maladies

dégénératives du système nerveux central comme Alzheimer), aux maladies émergentes (SRAS, virus Ebola, ESB), aux maladies liées à l'évolution des modes de vie (le diabète), aux pandémies des pays en développement dont le SIDA. En dépit des progrès substantiels réalisés grâce aux médicaments, il reste encore beaucoup à découvrir.

Il y a certes un autre facteur de notre environnement qui va considérablement interférer dans les cinq ans à venir, c'est-à-dire l'arrivée à échéance des brevets de 42 médicaments représentant un chiffre d'affaires de 80 milliards de dollars, soit le quart du marché mondial potentiellement génériquable.

Parallèlement, certains analystes pronostiquent qu'il y aura de moins en moins de *blockbusters*, ces fameux médicaments réalisant des chiffres d'affaires entre 1 et 10 milliards de dollars. A ce jour, il n'y a en effet pas plus de 10 à 15 médicaments identifiés qui dans les cinq ans à venir pourraient répondre à ces critères.

Toutefois, malgré ces risques, le marché pharmaceutique mondial apparaît comme un marché dont la croissance restera durablement forte. Selon IMS, la demande mondiale de médicaments devrait se maintenir sur un rythme de l'ordre de 7 à 8 % l'an au cours des prochaines années (en valeur) et pourrait doubler d'ici à 2010 pour atteindre 800 milliards d'euros.

3. L'industrie française du médicament a historiquement une position relativement forte

La France a acquis une position relativement forte dans l'industrie du médicament. Dans une industrie à rendements au moins partiellement croissants, une position forte peut constituer en soi un avantage concurrentiel. Mais elle n'est pas un acquis assuré dans la mesure où le changement technique et les paramètres de la compétitivité peuvent la remettre en cause. Nous verrons que cette menace doit être aujourd'hui sérieusement examinée.

3.1. L'industrie française du médicament est génératrice d'emplois et d'excédents extérieurs

En 2002, la consommation de services de santé des Français s'est élevée à 138,8 milliards d'euros (9,1 % du PIB), en progression de 6,4 % par rapport à 2001. Les dépenses en médicaments représentaient 20,6 % de cette dépense (28,6 milliards d'euros). Exprimées aux prix à la production, les ventes de médicaments en France s'élevaient à 18,7 milliards d'euros, soit le quatrième marché mondial derrière les Etats-Unis, le Japon et l'Allemagne.

Structure de la consommation médicale française en 2002

(en %)

	1990	1995	2000	2001	2002
Consommation médicale totale	100	100	100	100	100
Hôpitaux et cliniques	48,4	48,2	45,5	44,9	44,7
Médecins et dentistes	19,3	18,7	18,1	18	18,1
Auxiliaires médicaux, analyses, cures	8,9	8,3	8,4	8,5	8,6
Transport de malades	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6
Médicaments	18,4	19	20,9	21,3	20,6
Optique, orthopédie, petits matériels	3,7	4,3	5,5	5,8	5,9

Source : Comptes nationaux de la Santé, DREE

Cette même année 2001, chaque français a consommé en moyenne 466 euros de médicaments et autres produits pharmaceutiques. Il s'agit d'une moyenne qui recouvre une très grande diversité de situations puisque ce sont surtout les personnes âgées et celles qui sont atteintes de maladies graves ainsi que les enfants en bas âge qui consomment beaucoup. Environ 8 000 présentations sont accessibles aux Français dans près de 23 000 pharmacies.

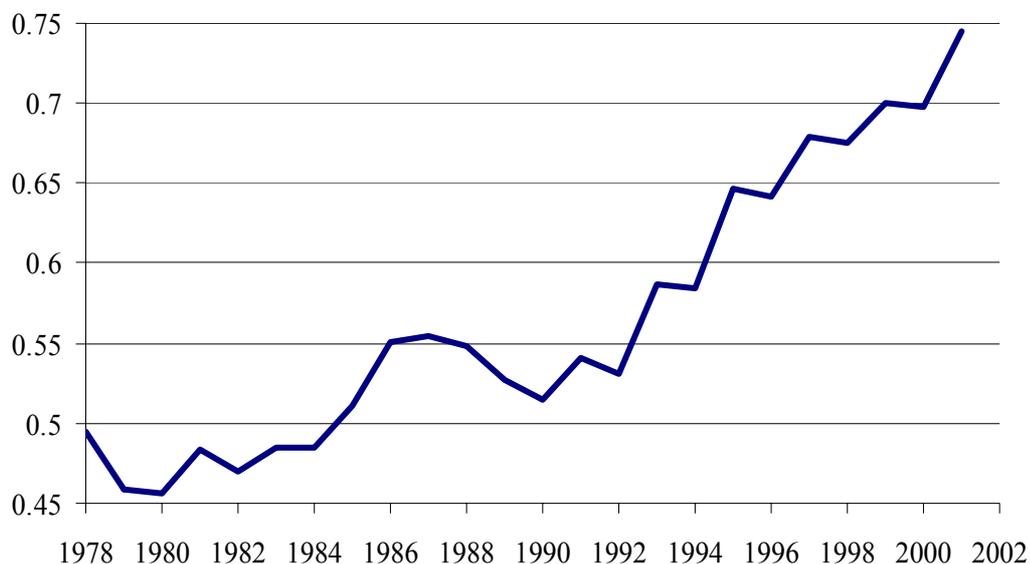
Le marché français du médicament est en forte croissance. Sur la période 1995-2001, les dépenses pharmaceutiques ont crû au taux de 6,0 % en moyenne annuelle. L'augmentation de la consommation de médicaments (exprimée à prix constants) est due surtout au progrès thérapeutique (médicaments innovants coûtant plus cher), la progression des quantités consommées constituant un facteur moins important.

En 2001, la valeur ajoutée de l'industrie du médicament était de 10,5 milliards d'euros soit 1,2 % du PIB marchand. La part de la valeur ajoutée de l'industrie du médicament dans le PIB a augmenté de 0,3 point de PIB en vingt ans pour atteindre 0,75 % du PIB en 2001. Cette part augmente plus rapidement en fin de période : elle atteignait 0,65 % en 1995, 0,51 % en 1990 et 0,46 % en 1980.

L'industrie du médicament a investi 1,2 milliard d'euros en 2001, soit un taux d'investissement (en pourcentage de la valeur ajoutée) de 11,4 %, comparable à celles des industries françaises les plus intensives en capital.

En conséquence de son expansion, l'industrie du médicament occupe une place de plus en plus importante au sein de l'industrie française. En 2001, la valeur ajoutée de l'industrie du médicament représentait 4,1 % de la valeur ajoutée de l'industrie manufacturière contre 2,7 % en 1991 et 1,8 % en 1980, soit un doublement de sa part en vingt ans.

**Part de la valeur ajoutée de l'industrie pharmaceutique
dans le PIB en France**



En 2001, 750 établissements industriels ont réalisé un chiffre d'affaire hors taxes de plus de 31 milliards d'euros, dont près de 15,4 en France et 15,7 à l'exportation. Les producteurs nationaux exportent plus de la moitié de leur production.

Les exportations françaises de produits pharmaceutiques ont crû de 13,7 % l'an sur la période 1990-2001 en valeur et de 11,3 % en volume, soit deux fois plus vite que les exportations totales de biens et services de l'économie française. L'industrie française du médicament a donc su exploiter la forte croissance de la demande mondiale de médicaments.

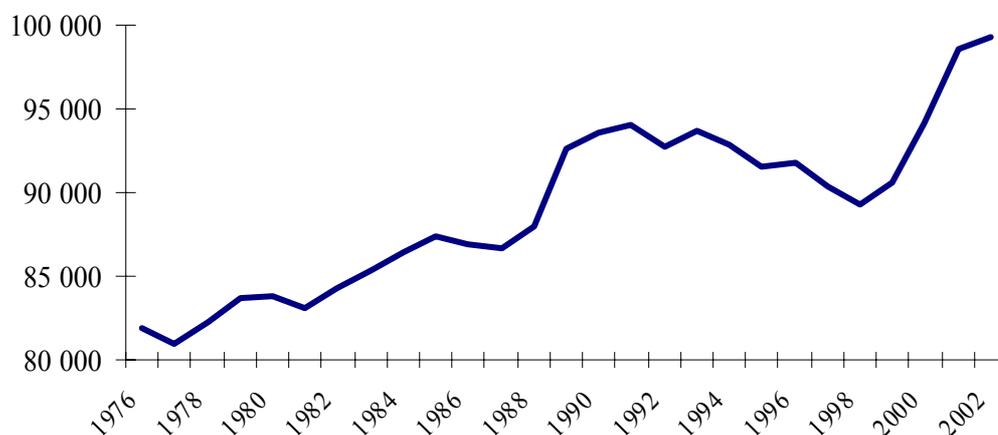
En 2001, l'industrie du médicament représentait 5 % des exportations françaises de marchandises (en valeur) contre seulement 1,7 % en 1980. Sur la période 1995-2001, la hausse des exportations pharmaceutiques françaises représente le dixième de la hausse des exportations totales de la France (en valeur). Le solde commercial de médicaments s'élevait en 2001 à 3,3 milliards d'euros, soit 20 % du solde commercial manufacturier. En revanche, l'industrie du médicament présente un déficit structurel des échanges de brevets et licences.

Le médicament représente donc une part de plus en plus importante des exportations françaises et contribue fortement et positivement au solde commercial français, soulignant ainsi l'intérêt pour un pays comme la France à se spécialiser dans un secteur où la demande mondiale croît aussi fortement.

a. Une industrie créatrice d'emplois

En France, l'industrie du médicament est un des rares secteurs industriels créateurs d'emploi : + 1 % par an en moyenne depuis plus de 10 ans. En 2002, 99 300 personnes travaillaient dans l'industrie du médicament (soit 0,6 % de l'emploi non marchand de l'économie française), auxquelles il faut ajouter les effectifs des établissements de recherche et ceux des sociétés de visite médicale non répertoriés dans cette catégorie de nomenclature, soit environ 10 000 personnes. Le secteur pharmaceutique a par ailleurs connu une croissance sensible de l'emploi depuis 1998 (+ 2 500 par an en moyenne) après une légère baisse au début de la décennie 1990.

Emplois dans l'industrie pharmaceutique française



Cette vive croissance s'est opérée malgré un mouvement constant de concentration : plus de deux tiers des entreprises qui ont fusionné depuis 1999 ont préservé ou augmenté leur effectif deux ans après la fusion.

b. Une contribution forte à l'excédent commercial

La croissance des grands groupes européens repose de plus en plus sur la performance de leurs produits à l'étranger, notamment aux Etats-Unis où il n'est pas rare qu'ils réalisent plus de 50 % de leurs ventes. Aucune firme européenne ou japonaise ne peut assurer son développement en restant à l'intérieur de ses frontières. Seuls, la découverte de produits innovants et leur internationalisation permettent les investissements futurs.

Notons que cette tendance s'accroît avec le temps. En 1980, 18 % de la production pharmaceutique française était exportée. Le ratio, passé à 22 % en 1990, atteignait 50 % en 2001.

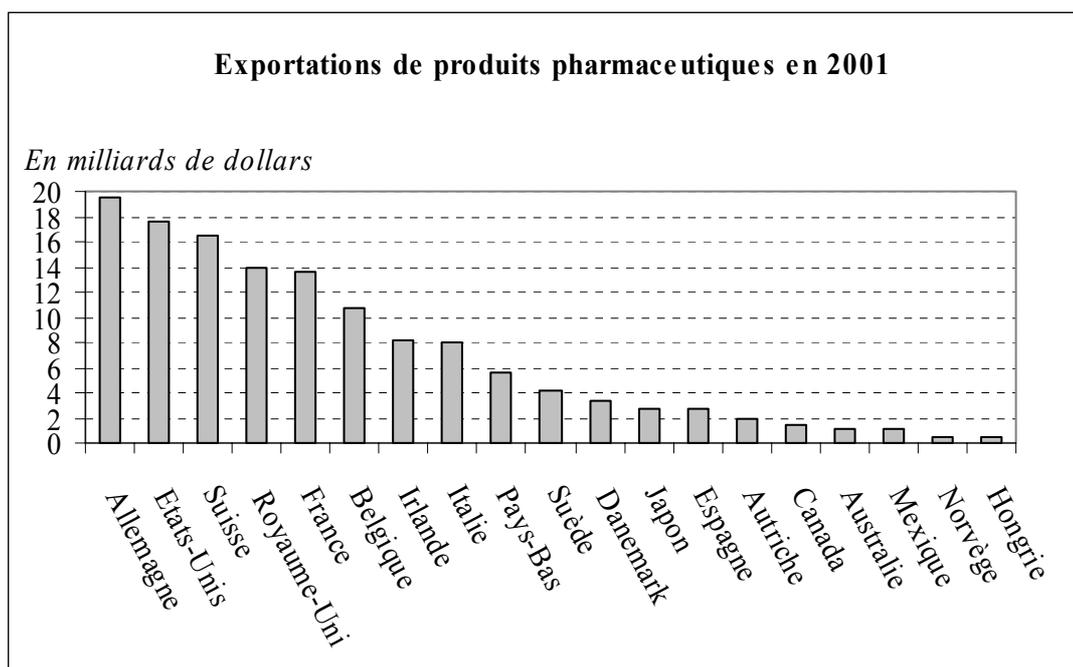
La conséquence est que le coefficient d'exportations nettes (rapport du solde commercial sur la production) est élevé : 10,7 %. L'industrie du médicament, figure, avec l'aéronautique et les équipements de transports, parmi les industries qui contribuent le plus au solde commercial.

Coefficient d'exportations nettes (X-M)/P en 2001
(en %)

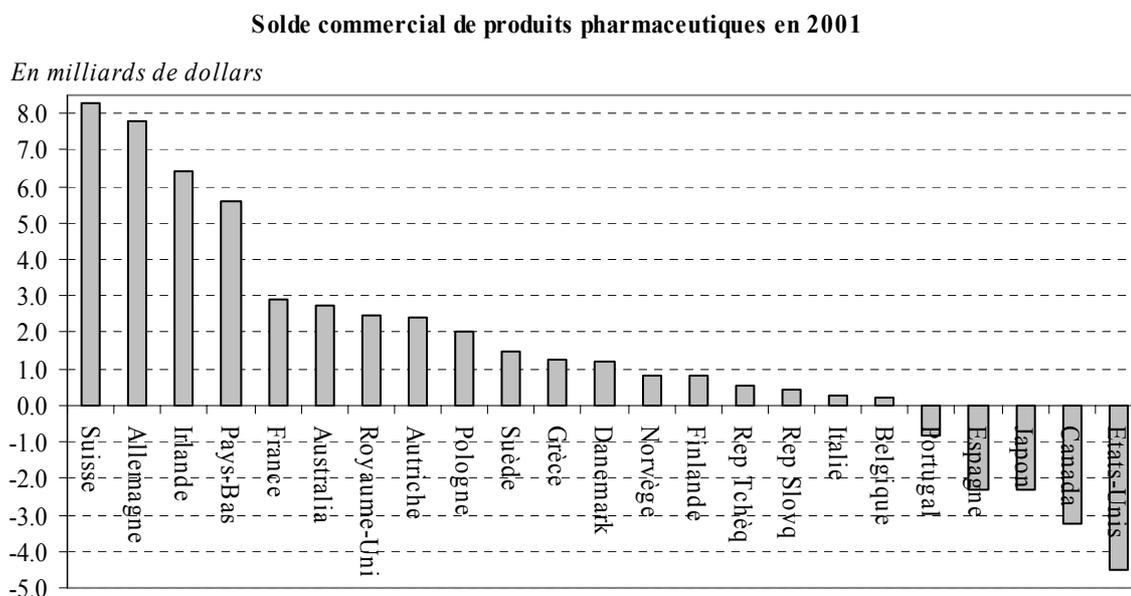
Aéronautique	30,8
Construction navale	26,7
Industrie pharmaceutique	10,7
Appareils électriques	10,1
Industrie automobile	9,4
Produits chimiques	8,1
Industrie alimentaire	6,5
Electricité, eau et gaz	4,9
Production d'acier	4,8
Equipements de communication	4,5
Agriculture	2,4
Caoutchouc et plasturgie	-0,7
Produits métalliques	-0,8
Edition et impression	-1,6
Produis énergétiques	-3,8
Instruments médicaux	-5,6
Bois	-7,3
Textiles	-9,5
Papier	-10,9
Métaux non-ferreux	-19,6
Pêche	-26,0
Cuir et chaussures	-37,9
Ordinateurs	-70,9

Mais de nouveaux défis se présentent. Les atouts de demain ne sont pas les atouts du passé.

La France est le cinquième exportateur mondial de médicaments en 2001 (elle arrivait en troisième position, avant la Suisse et le Royaume-Uni en 1997). A cet égard, on ne peut manquer de constater une tendance moins favorable.



Pour le solde des échanges extérieurs, la France est devancée par plusieurs pays d'Europe. La Suisse, l'Allemagne, l'Irlande, les Pays-Bas présentent des soldes excédentaires plus importants. Deuxième exportateur mondial derrière l'Allemagne, les Etats-Unis présentent un solde commercial déficitaire.



D'après l'OCDE, il est probable que la position de la France serait encore moins bonne si l'on intégrait à ces soldes les données

concernant les substances pharmaceutiques de base, qui servent à la fabrication de médicaments et qui sont parfois comptabilisées dans le secteur de la chimie.

c. Du marché intérieur au marché mondial

La demande intérieure, soutenue depuis plusieurs décennies a longtemps constitué le débouché quasi-unique pour l'industrie française. Cette dernière évoluait dans un marché élargi, de taille tout à fait respectable, et en tout état de cause suffisante pour assurer sa croissance sans qu'il apparaisse nécessaire de s'aventurer ailleurs. Parallèlement, les industriels français confiaient leurs produits en licence à l'étranger pour en recueillir les retombées financières sous forme de royalties ou de nouveaux produits dans le cadre d'accords de licences croisées. Cette stratégie a fait la fortune de firmes étrangères et a laissé passer un temps l'occasion de tisser un réseau international de production. Au cours des dernières années, on a assisté à un changement notable de modèle de croissance qui a essentiellement reposé sur les ventes à l'étranger.

L'équilibre du marché des médicaments en France
(milliards d'euros)

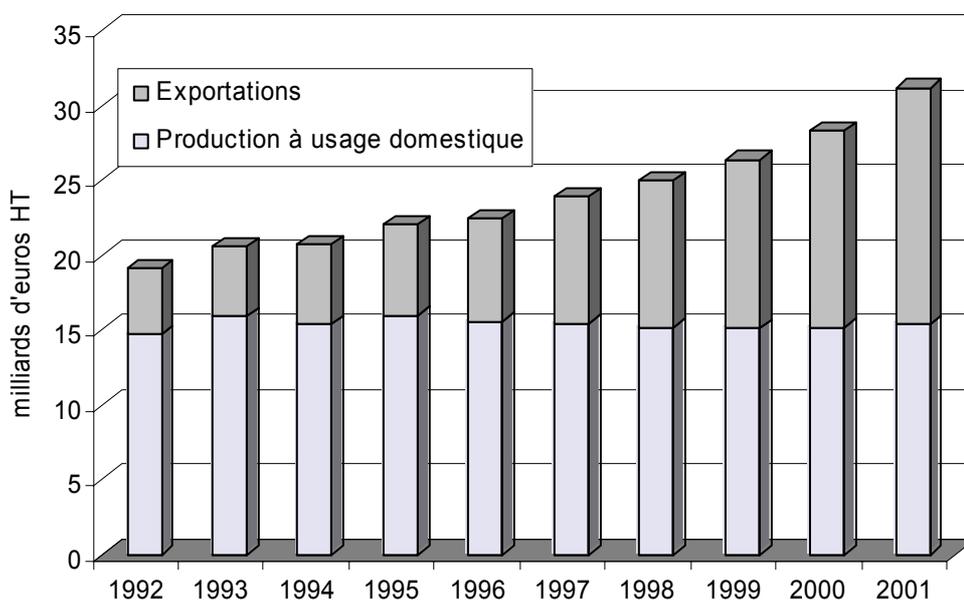
	1992	1995	2001	variation 1995-2001 (% l'an)
I – Ressources	30,7	36,5	56,4	7,5
Production (hors taxes)	19,1	22,0	31,1	5,9
Importations	3,4	5,0	12,3	16,2
dont : importations dans l'UE	2,3	3,4	7,7	14,8
: importations hors l'UE	1,1	1,6	4,6	18,9
Marges commerciales	7,1	8,1	11,1	5,4
Marges de transports	0,3	0,3	0,4	5,1
Impôts sur les produits	0,9	1,1	1,5	5,9
dont : TVA sur produits	0,6	0,8	1,1	6,1
II - Emplois	30,7	36,5	56,4	7,5
Demande interne (hors stocks)	26,3	30,0	40,4	5,1
Consommations intermédiaires	9,3	10,3	12,5	3,3
Consommation finale	17,0	19,7	27,9	6,0
Consommation finale des ménages	6,4	7,9	9,9	3,8
Consommation des APU	10,6	11,7	18,0	7,4
Exportations	4,3	6,1	15,7	17,2
dont : exportations dans l'UE	2,4	3,2	8,2	16,8
: exportations hors l'UE	1,9	2,9	7,5	17,6
Variation des stocks	0,1	0,4	0,2	
Pour mémoire				
Production à usage domestique	14,7	16,0	15,4	-0,6
Demande externe nette	0,9	1,1	3,5	21,2
Coefficient d'importation (%)	15,1	18,4	28,3	-

Les années 1990 enregistrent un renversement majeur de tendance. Depuis la seconde moitié des années 1990, la production nationale n'a que peu profité de la vive progression du marché français du médicament. Ainsi, selon les comptes nationaux, la production nationale à usage domestique ne dépassait pas en 2001 son niveau de 1994 (15,4 milliards d'euros). En première approximation, on peut considérer que la production nationale à usage domestique est égale à la production nationale moins les exportations. Ce résultat s'obtient par déduction en remarquant que la production nationale destinée aux marchés étrangers correspond à l'ensemble des

exportations. En effet, en France, les importations de médicaments semblent essentiellement servir au marché domestique et ne sont pas réexportées.

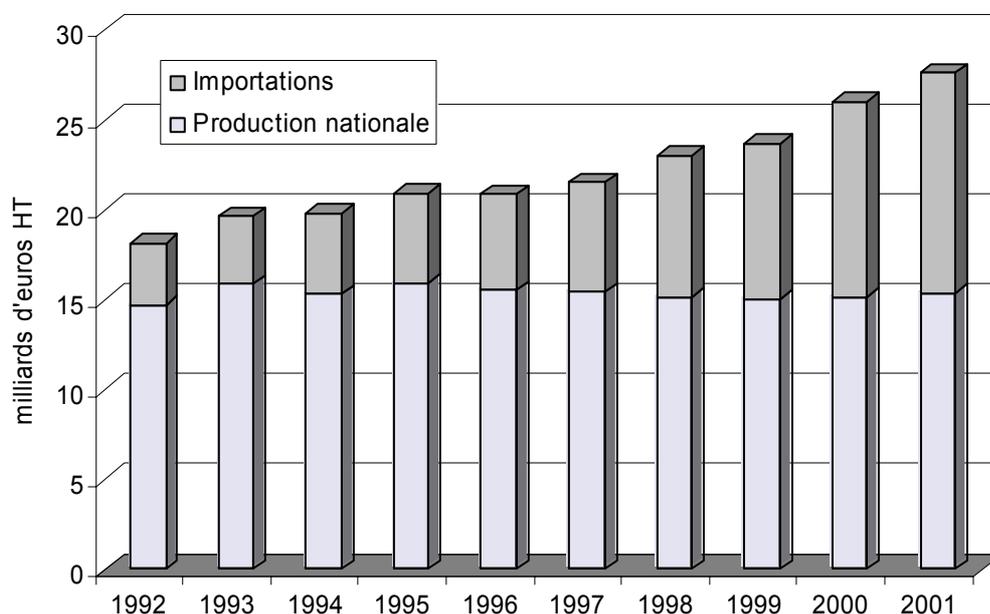
La progression remarquable de la production de médicaments à laquelle on a assisté au cours des cinq ou six dernières années doit donc plus aux ventes à l'étranger (+17,2 % l'an) qu'au soutien de la demande interne.

Destination de la production pharmaceutique française



Vu autrement, la vive progression des dépenses de médicament des années récentes en France a bénéficié presque exclusivement aux producteurs étrangers, les importations progressant au rythme de 16,2 % l'an sur la période 1995-2001.

Provenance de la consommation de médicaments en France



Le fait que la croissance de la production nationale de médicaments dépende des marchés étrangers ou que la consommation nationale de médicaments dépende de plus en plus des produits étrangers n'est pas un mal en soi. Il est le signe que notre production s'adapte à la mondialisation et en tire des bénéfices, et que notre consommation est ouverte aux médicaments qui apportent une réelle amélioration du service médical rendu, qu'ils soient nationaux ou étrangers. Mais il souligne aussi que la question de la compétitivité est devenue cruciale pour l'avenir de l'industrie.

3.2. L'industrie du médicament investit fortement en recherche

L'investissement des entreprises du médicament en recherche et développement en France représente (en 2001) 2,5 milliards d'euros, soit 7,2 % du chiffre d'affaires total des compagnies impliquées. A l'exception du Royaume-Uni, cet effort est comparable à ceux des grands pays de l'Union européenne découvreurs de médicaments.

L'industrie du médicament effectue 12 % de l'effort de R&D des entreprises françaises et la part du financement public y est très faible (1,3 % du total). Les effectifs de recherche et développement de

l'industrie pharmaceutique en France ont plus que doublé en quinze ans pour atteindre 15 200 personnes en 2001.

En résumé, l'analyse du poids économique de l'industrie du médicament fait ressortir de nombreux points forts et met en relief la contribution de ce secteur à l'économie nationale. Au nombre des points forts on soulignera les faits suivants : une croissance régulière du chiffre d'affaire, une augmentation des effectifs employés, une forte croissance de la productivité, des investissements en hausse, un solde commercial largement excédentaire, un important effort de recherche.

Le poids relatif croissant de certaines variables économiques caractérisant l'industrie pharmaceutique montre son importance croissante dans le tissu industriel. L'industrie du médicament a pris le relais de certaines industries en recul, comme nous le verrons, mais la position concurrentielle de la production de médicament sur notre territoire est plutôt en recul.

3.3. La place de la France dans le monde

Dans les grands pays producteurs, la valeur ajoutée de l'industrie du médicament représente en moyenne 1,1 % de la valeur ajoutée du secteur marchand non agricole et 0,6 % du PIB. La France est de ce dernier point de vue légèrement au-dessus de la moyenne.

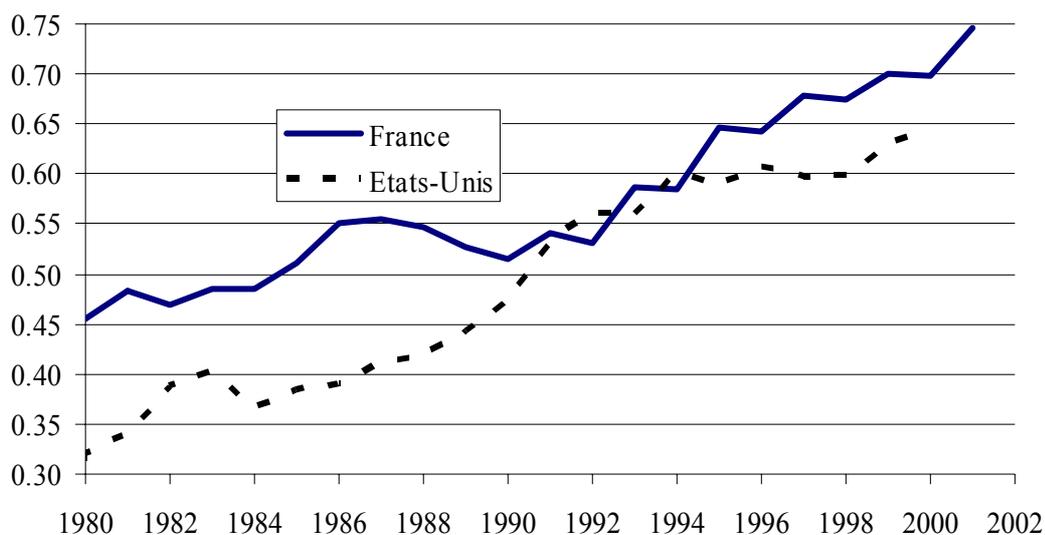
Part de la valeur ajoutée de l'industrie du médicament dans le PIB
(année 2000, en % du PIB)

Etats-Unis	0,6
Japon	0,6
Union européenne	0,6
dont :	
Danemark	1,2
Suède	1,1
Belgique	1,1
France	0,7
Italie	0,7
Royaume-Uni	0,6
Autriche	0,5
Allemagne	0,5
Espagne	0,5
Pays-Bas	0,4
Finlande	0,2
Autres pays	
Corée	0,9
Mexique	0,7
Canada	0,3
Norvège	0,2

Source : OCDE, base Stan

En outre, en France comme dans la plupart des pays, la part de la valeur ajoutée de l'industrie du médicament dans le PIB tend à augmenter.

Part de la valeur ajoutée de l'industrie du médicament dans le PIB



Nous avons vu que la consommation mondiale de médicaments était en croissance forte. Mais cette croissance de la consommation bénéficie plus depuis une dizaine d'années à l'industrie américaine qu'à l'industrie européenne. En outre en Europe, la place de la France tend à diminuer.

La production pharmaceutique mondiale de 1986 à 2001
(en milliards de US\$)

	1986	1990	1995	2000	2001
Total OCDE	108,9	188,0	280,7	320,2	326,7
Etats-Unis	34,4	55,5	79,0	118,1	114,1
Japon	25,6	38,8	65,6	57,4	53,6
Union européenne	39,6	73,3	103,3	104,1	114,3
France	9,8	15,8	23,5	23,3	25,2
Royaume-Uni	6,5	12,3	18,8	18,3	19,9
Allemagne	9,2	15,9	22,7	17,1	18,3
Italie	6,4	13,1	11,5	13,6	14,8
Irlande	0,3	1,0	2,2	5,2	8,5
Espagne	2,3	5,4	6,6	6,7	6,9
Pays-Bas	1,1	1,9	3,3	4,8	5,0
Suède	0,8	1,9	4,3	4,3	4,6
Belgique	1,1	2,0	4,2	3,9	3,9
Danemark	0,8	1,3	2,6	3,3	3,3
Autriche	0,5	0,9	1,4	1,4	1,7
Portugal	0,4	0,7	1,1	1,3	1,3
Finlande	0,3	0,6	0,7	0,6	0,6
Grèce	0,2	0,5	0,4	0,3	0,3
Suisse	2,6	6,6	11,6	13,8	17,8
Corée	2,6	5,9	11,4	11,6	11,1
Mexique	1,1	2,4	3,0	7,0	6,8
Australie	0,9	1,7	2,9	3,2	4,2
Canada	1,9	3,4	3,8	4,3	4,2
Pour mémoire 1 \$=...€	1,018	0,786	0,765	1,082	1,116

Note : les fluctuations des parités monétaires perturbent fortement la comparaison internationale dans le temps.

Source : OCDE Eco-santé et EFPIA

L'industrie du médicament est depuis ses origines une industrie forte en Europe. Elle y constitue un secteur d'activité dynamique et qui réalise d'importants résultats. Cependant l'industrie du médicament européenne est plutôt en perte de vitesse par rapport à son homologue américaine. Jusqu'à la fin des années 1980, la croissance de l'industrie du médicament européenne était

traditionnellement supérieure à celle de l'industrie américaine. Ce phénomène s'est inversé au cours de la dernière décennie, en liaison notamment avec l'explosion du marché américain qui a pratiquement doublé en dix ans.

En dollars, la production américaine a été multipliée par 3,3 entre 1986 et 2001. Sur la même période, la production européenne a progressé légèrement moins vite (multipliée par 2,9) et la production japonaise a quant à elle beaucoup moins progressé (multipliée par 2,1).

Part de marché à la production des pays de l'OCDE
(en %)

	1986	2000	Variation de 1986 à 2000
Total OCDE	100	100	
Etats-Unis	31,6	36,9	5,3
Japon	23,5	17,9	-5,6
Union européenne	36,4	32,5	-3,8
Allemagne	8,5	5,4	-3,1
France	9,0	7,3	-1,7
Italie	5,8	4,2	-1,6
Royaume-Uni	6,0	5,7	-0,3
Grèce	0,2	0,1	-0,1
Finlande	0,3	0,2	-0,1
Autriche	0,5	0,4	0,0
Espagne	2,1	2,1	0,0
Portugal	0,3	0,4	0,1
Belgique	1,0	1,2	0,2
Danemark	0,7	1,0	0,3
Pays-Bas	1,0	1,5	0,5
Suède	0,7	1,4	0,6
Irlande	0,3	1,6	1,4
Autres pays			
Suisse	2,4	4,3	1,9
Corée	2,4	3,6	1,2
Mexique	1,0	2,2	1,2
Australie	0,8	1,0	0,2
Canada	1,8	1,3	-0,4

Source : Eco-santé et EFPIA

En termes de répartition mondiale de la production (parts de la production du pays dans la production de l'ensemble des pays de l'OCDE), les Etats-Unis apparaissent les grands gagnants de la

dernière décennie. Entre 1986 et 2000, ils ont gagné 5,3 points de parts de marché et ils représentent aujourd'hui près de 37 % de la production des pays de l'OCDE. Le grand perdant est le Japon, dont la part est désormais inférieure à 18 %, soit une perte de 5,6 points.

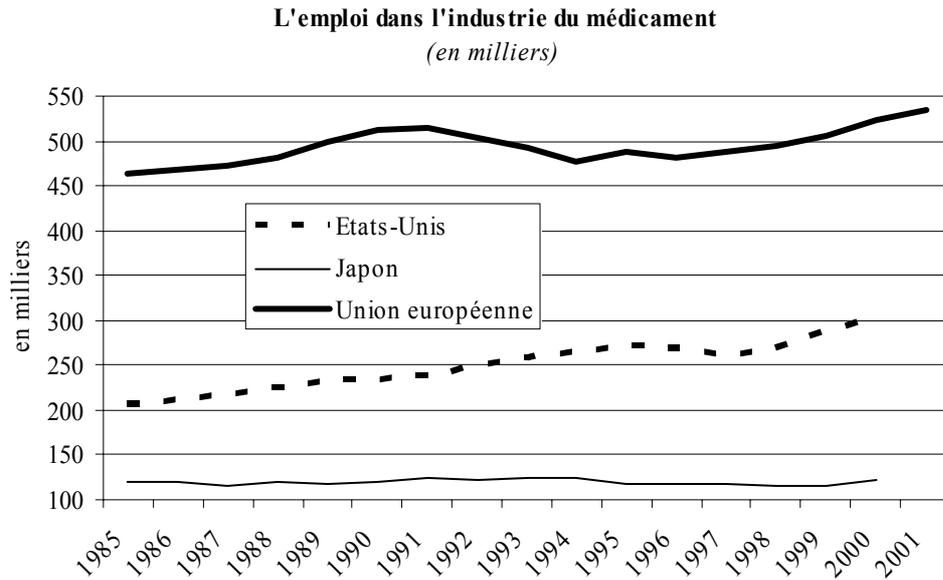
L'Union européenne a également perdu des parts de marché à la production. Avec 32,5 % de l'offre mondiale, elle est le deuxième producteur mondial derrière les Etats-Unis, mais sa part de marché a reculé de 3,8 points entre 1986 et 2000. Au total, l'industrie du médicament européenne a perdu en compétitivité par rapport à l'industrie américaine, diagnostic qui a été largement souligné par la Commission européenne (on se reportera à ce sujet à *Global competitiveness in pharmaceuticals. A european perspective*, Alfonso Gambardella, Luigi Orsenigo, Fabio Pammolli, novembre 2000). En dehors de l'Union européenne, la Suisse a gagné 1,9 point de part de production de 1986 à 2000.

La France fait partie des pays dont la part de production dans le total des pays développés a reculé. Avec l'Allemagne, elle a enregistré le plus fort recul des vingt et un pays étudiés.

Un niveau d'emploi plus élevé en Europe

En 2000, 302 000 personnes étaient employées dans l'industrie américaine du médicament et 523 000 dans l'Union européenne dont 94 000 en France.

Comme pour tous les secteurs d'activité, l'emploi dans l'industrie du médicament a sensiblement plus progressé aux Etats-Unis qu'en Europe. L'emploi a augmenté aux Etats-Unis de 46 % en vingt ans (1980-2000) contre 13,1 % dans l'Union européenne et 12,4 % en France. Au Japon, la croissance de l'emploi a été extrêmement faible sur cette même période (+1,7 % pour l'ensemble de la période).



Entre 1995 et 2001, les effectifs ont augmenté dans tous les pays producteurs européens, les performances de l'Irlande, du Royaume-Uni, de l'Allemagne et de la France étant comparables (+ 7 000 à 8 000 emplois).

Le rapprochement des données de production et d'emploi montre que l'industrie du médicament est moins productive en Europe qu'aux Etats-Unis. Le niveau de production est à peu près comparable, mais le niveau de l'emploi est plus de 40 % inférieur aux Etats-Unis. Cela montre que l'industrie américaine du médicament est environ 40 % plus productive que l'industrie européenne. Il peut y avoir plusieurs raisons à cela. Il peut s'agir d'une structure différente de la production, l'industrie américaine étant spécialisée dans la production à forte valeur ajoutée (les centres d'excellence produisant les principes actifs les plus innovants). Il peut s'agir également d'une meilleure organisation de la production. Dans les deux cas, cela pose la question de la compétitivité à moyen terme des sites de production européens.

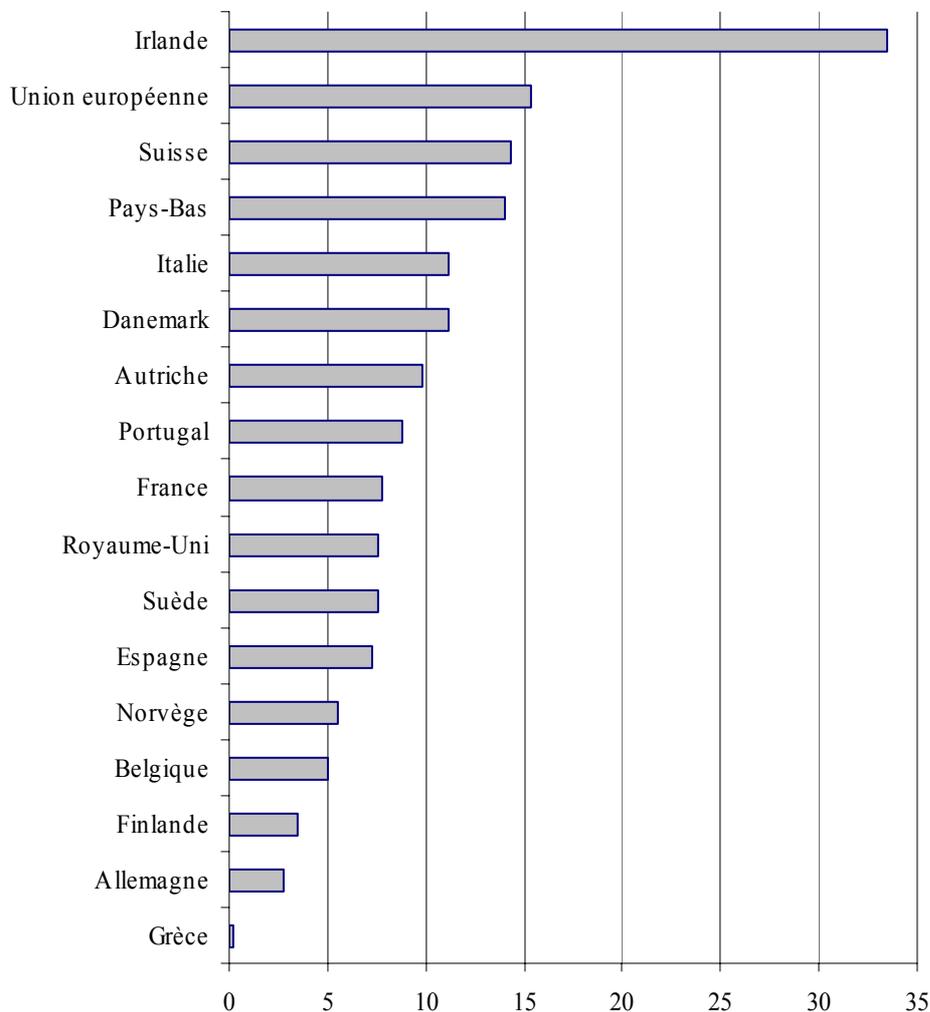
Il peut être intéressant de s'interroger un instant sur les raisons du succès américain. Les secteurs pharmaceutiques européen et américain sont aujourd'hui plus différents qu'ils ne l'étaient auparavant. Cela s'explique en partie par un marché intérieur américain développé et toujours en forte croissance. Cependant, même si cette croissance du marché américain a essentiellement profité aux

firmes américaines (les multinationales conservent toujours une forte part de leur activité sur leur marché domestique), elle n'explique pas entièrement l'apparition du décalage entre industries européenne et américaine. La composition des portefeuilles de produits reflète également une détérioration de la compétitivité européenne. Les portefeuilles des sociétés européennes sont globalement plus anciens que ceux des sociétés américaines et comportent moins de médicaments réellement innovants. Ainsi, treize des vingt-neuf nouvelles entités moléculaires lancées sur les marchés mondiaux en 2002 sont produites par des groupes américains contre seulement huit par des groupes européens.

De plus, cet écart au niveau de l'innovation se creuse quand on s'intéresse aux ventes des nouvelles molécules produites. Il apparaît que l'industrie du médicament européenne vend moins bien celles-ci que son homologue américaine. Depuis 1995, la part de marché de l'industrie du médicament américaine dans la commercialisation de nouveaux produits a atteint près de 70 % (données IMS). Le tissu américain s'avère donc plus favorable à l'innovation, ce qui stimule la croissance et la compétitivité de l'industrie américaine du médicament.

En Europe, les performances des pays sont assez hétérogènes. La France a reculé. Elle produit aujourd'hui 7,3 % du marché mondial contre 9 % en 1986. A l'opposé, des pays comme l'Irlande, la Suède, les Pays-Bas ou bien la Suisse ont conquis d'importantes parts de marché mondial. Leur succès est intéressant à plus d'un titre. Il montre qu'une large expansion est possible, même quand le marché domestique est de faible importance au regard de la production.

**Taux de croissance annuel moyen de la production
sur la période 1995-2001 (€, en %)**



Malgré un recul relatif, avec une production de 25,2 milliards de dollars en 2001, l'industrie française du médicament est au troisième rang mondial des producteurs et elle est depuis 1995 le premier producteur de l'Union européenne devant l'Allemagne. Alors que de 1988 à 1992, la production française était de l'ordre de 85 % de la production allemande, entre 1993 et 1995, ces deux productions nationales ont été égales (environ 17 milliards d'euros). Depuis la production française croît à un taux moyen de 7 % alors que la production allemande stagne et même est rattrapée par la production anglaise qui augmente fortement depuis 1997.

4. Conclusion de la première partie : une industrie du médicament forte est un atout pour la croissance économique

L'ensemble des développements économiques précédents montre l'importance des enjeux économiques associés au maintien ou mieux encore au renforcement de notre industrie du médicament.

Si l'industrie du médicament est une industrie principalement tournée vers la consommation finale pour laquelle les effets de diffusion au secteur aval restent *a priori* modestes, l'expansion à un rythme élevé du marché mondial constitue une opportunité de développement. La France a acquis dans le passé une position forte assez largement fondée sur le marché domestique. Cependant le rôle des exportations s'est accru au point que l'industrie du médicament exporte aujourd'hui la moitié de sa production et que l'excédent des échanges extérieurs de médicament est passé de 800 millions en 1995 (en euros constants actuels) à plus de 3 milliards d'euros actuellement.

Le commerce mondial de produits pharmaceutiques augmente beaucoup plus vite que le commerce mondial. D'une part, les dépenses en pharmacie augmentent avec le niveau de vie et sont tirées à la hausse par les évolutions démographiques. D'autre part, la tendance est une concentration des sites de production au niveau mondial ce qui se traduit par une multiplication des échanges. Toutes les analyses montrent que ces tendances vont se maintenir dans les décennies à venir (vieillesse de la population, arrivée à la prospérité du continent asiatique et nouvelles avancées thérapeutiques). La demande mondiale en médicaments devrait continuer à dépasser tendanciellement la demande mondiale globale. Les pays avec une forte industrie pharmaceutique devraient donc en tirer un bénéfice de croissance.

Cette forte croissance se traduira par un développement considérable des échanges. A titre illustratif, les prévisions de Rexecode tablent sur une croissance en volume des exportations françaises de 5 % l'an d'ici 2007. Si les exportations de produits pharmaceutiques poursuivent leur croissance au rythme de la dernière décennie (soit de plus de 11 % l'an en volume), la part des

exportations françaises de produits pharmaceutiques dans les exportations françaises de marchandises passerait de 5 % en 2001 à 7 % à l'horizon 2007 et à 9 % à l'horizon 2012. Sous ces hypothèses, leur montant serait supérieur à 45 milliards d'euros (constants) à l'horizon 2012, contre 25 milliards d'euros (constants) si elles devaient croître comme l'ensemble de nos exportations (de 5 % l'an). Dit autrement, si la demande mondiale en produits pharmaceutiques croît à 13 % l'an en valeur et que la part de marché française demeure stable, le gain pour l'économie française par rapport à une situation où les exportations n'auraient crû qu'au taux moyen de 5 % l'an est de 20 milliards d'euros (constants) de recettes d'exportations supplémentaires par an à l'horizon 2012. Ceci conduirait à un surplus d'environ 1 point de croissance de l'économie française sur cette période.

Au-delà de l'intérêt d'un secteur contribuant à l'excédent commercial, d'autres arguments peuvent être avancés pour soutenir que la France dispose d'un avantage comparatif dans l'industrie du médicament : a) nous disposons déjà d'une industrie du médicament, b) notre système de formation est considéré comme bon, la main d'œuvre est de qualité (médecins, pharmaciens, ingénieurs), et l'industrie du médicament est fortement intensive en personnel qualifié, c) notre marché national est grand et solvable, d) nos infrastructures sont bonnes. Il ne faut pas perdre de vue que la fabrication de médicaments est une industrie lourde, qui nécessite également de bonnes infrastructures.

En résumé, une industrie du médicament forte constitue un atout pour la croissance et pour l'emploi. Maintenir ou renforcer l'attractivité de notre territoire pour l'industrie du médicament constitue un enjeu pour la politique économique. C'est à l'examen de cette question que seront consacrées les parties suivantes.

Deuxième partie

Quelques spécificités de l'économie industrielle du médicament

1. Le long processus de la découverte des médicaments

Pour l'industrie du médicament, la capacité à mettre au point des molécules innovantes est le principal critère de réussite. Or, la recherche de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux qui doit aujourd'hui relever le double défi des nouvelles technologies, que l'on désigne parfois un peu abusivement sous le nom de « biotechnologies » (génomique, chimie combinatoire...) et de proposer des innovations économiquement satisfaisantes.

Ce processus est long et on peut à ce titre citer trois exemples. La pénicilline fut découverte par Fleming à la fin des années 1920 mais les premières molécules administrables chez l'homme apparurent vers 1940. Pendant la Seconde Guerre mondiale et les années qui suivirent, la pénicilline resta un produit rare. Les années 1960 et 1970 furent véritablement celles de l'utilisation de masse des pénicillines avec la mise au point de l'ampicilline, puis surtout de l'amoxicilline au début des années 1970, qui reste aujourd'hui l'antibiotique le plus prescrit dans le monde.

Les médicaments anticancéreux de la famille des taxanes sont disponibles depuis moins d'une dizaine d'années, mais leur découverte remonte à 1960, avec la mise en évidence des qualités cytotoxiques de l'écorce d'un if de la région Pacifique (Taxus).

L'activité anticoagulante des héparines pour prévenir les thromboses veineuses profondes fut mise en évidence en 1916, par McLean, au Canada mais la première héparine administrable chez l'homme fut commercialisée en 1928. La recherche fut poursuivie pour mettre au point de nouvelles héparines au moins aussi efficaces, mais surtout plus sûres que les produits existants (moins d'hémorragies, moins de surveillance du traitement). Ces premières héparines de nouvelle génération, dites de bas poids moléculaires, furent autorisées à la commercialisation en 1986.

Ces exemples illustrent la distance qui sépare la découverte de l'effet pharmacologique d'une molécule de la disponibilité d'une thérapeutique administrable à l'homme. La découverte progresse par

étapes en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et de la découverte d'outils de recherche de plus en plus perfectionnés.

1.1. Deux phases de R&D : la recherche (pré-clinique) et le développement (clinique)

La Recherche et le Développement couvrent l'ensemble des étapes qui vont de l'isolement de la molécule jusqu'à la vente du médicament. Concevoir un médicament consiste à trouver la meilleure interaction entre une composante chimique et une cible (c'est-à-dire le récepteur biologique, l'enzyme, sur lequel la composante chimique se fixera afin de modifier la substance cellulaire). Il se passe en moyenne quatorze ans entre la découverte de l'effet pharmacologique d'une molécule et la mise sur le marché d'un médicament à partir de cette molécule parce que plusieurs étapes sont nécessaires.

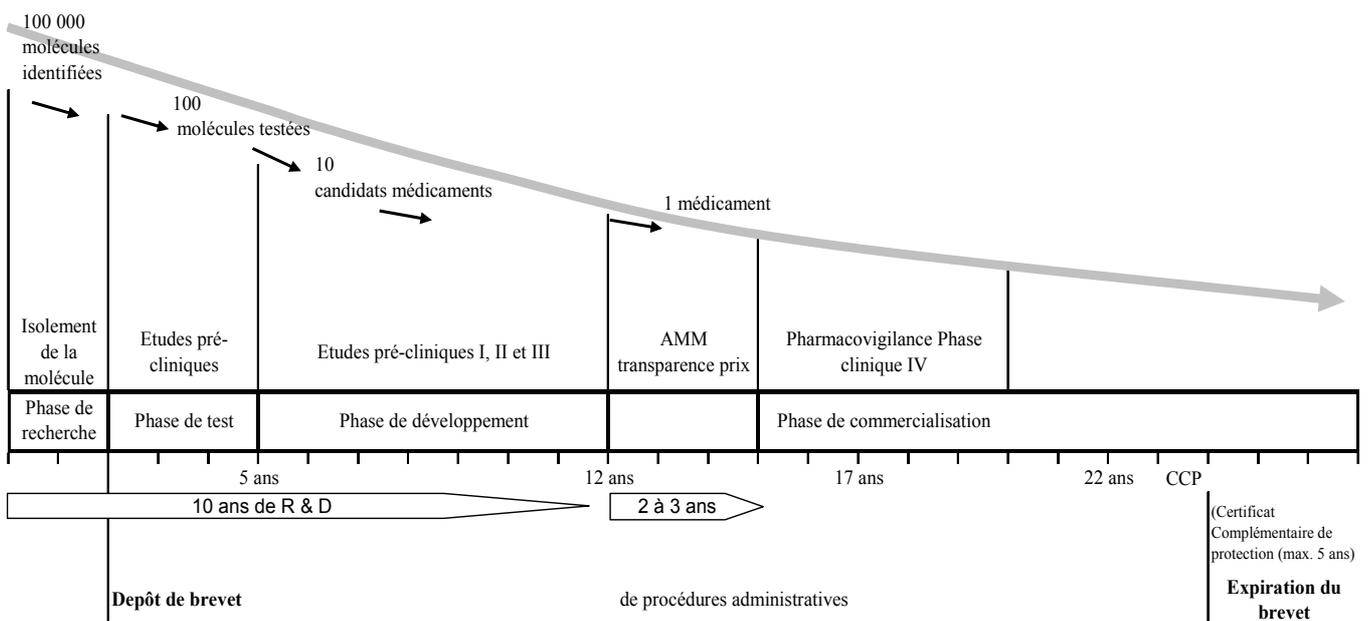
a. Les études pré-cliniques

Les chercheurs doivent successivement identifier, cribler, sélectionner puis optimiser les quelques molécules qui présenteront le meilleur potentiel de développement aussi bien en terme d'efficacité qu'en terme de tolérance. Cette phase de recherche porte le nom d'études précliniques (*drug discovery*) et dure cinq à six ans. À la fin de ce processus, la molécule sera admise à passer en étude chez l'homme. Les études précliniques sont conduites à l'aide de robots et de cultures de tissus et permettent ainsi de réduire considérablement l'utilisation d'animaux de laboratoire. À ce stade, il est vérifié que la molécule n'est pas cancérigène, mutagène ou tératogène et ne provoque pas d'autres effets toxiques inacceptables. Les procédés de fabrication industrielle sont mis au point à ce stade de développement. Cette phase s'effectue dans des unités de recherche (synthèse et extraction, *screening* et essais pharmacologiques, essais de toxicité et de sécurité, dosage, formulation et stabilité).

b. Le développement et les études cliniques

La phase de développement (*drug development*) correspond aux études cliniques chez l'homme. Elle dure huit ans en moyenne. Conformément aux accords d'Helsinki de 1975, les études cliniques ne peuvent être menées qu'avec le consentement éclairé et écrit des patients ou des volontaires sains. Les études dites de phase I permettent d'établir la dose thérapeutique maximale administrable chez l'homme. Ces études sont menées chez des volontaires sains. Les études suivantes de phase II ont pour objectif de déterminer la dose thérapeutique et de démontrer l'effet thérapeutique attendu. Ces études sont aussi menées chez des malades qui ne répondent plus à aucun traitement (dans le cas des cancers par exemple). Les études de phase III incluent plusieurs milliers de patients pour vérifier statistiquement l'efficacité et la tolérance de la molécule étudiée en comparaison aux thérapeutiques de référence ou au placebo.

Ces essais sont souvent effectués dans plusieurs zones géographiques, afin de prendre en compte les caractéristiques de diverses populations. S'agissant de travaux « externes », qui ont souvent lieu en milieu hospitalier, ils peuvent être effectués dans des pays où l'entreprise n'a pas d'unité de recherche. Les essais de phase IV ont lieu après que le médicament ait été mis sur le marché et permettent de tester son efficacité sur une population plus large, pour d'éventuelles extensions d'indications thérapeutiques.



1.1.1. La phase de recherche du médicament

L'isolement de la molécule

Les laboratoires pharmaceutiques trouvent de nouvelles molécules à tester soit par la synthèse chimique (chimie combinatoire), soit par l'extraction à partir d'une source naturelle (le plus souvent végétale), soit par une méthode biotechnologique. Une fois ces nouvelles molécules obtenues, les laboratoires pharmaceutiques appliquent la méthode de recherche habituelle dite « *screening* » qui consiste à tester toutes les molécules dont dispose le laboratoire sur toutes les cibles biologiques connues, l'objectif étant de repérer celles qui présentent des propriétés intéressantes, c'est-à-dire dénicher les principes actifs qui auront un effet curatif. Cette méthode du *screening* est une opération de longue haleine, et son rendement est, comme on peut l'imaginer, faible. Ainsi, sur 100 000 molécules criblées, seules 100 molécules seront retenues pour les tests appelés « pré-cliniques ». Cette phase de recherche est évaluée à une durée de deux à trois ans.

La phase des études pré-cliniques

Ceux-ci sont des passages obligés avant toute étape de test sur l'homme. En effet, à ce stade, on ne connaît ni le degré de tolérance du médicament, ni la façon dont le corps le transformera, ni les doses à préconiser, ni la voie d'introduction (buccale, percutanée...) la mieux adaptée. Cette expérimentation a pour but d'acquérir des données d'efficacité et de toxicité de base, et, si les résultats n'annoncent pas une sécurité d'emploi fiable, d'abandonner son développement. Les tests pré-cliniques sont de trois formes :

- La *pharmacologie expérimentale* : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures et enfin sur l'animal¹. Le nouveau produit est identifié. Ces tests visent à définir le profil des composés sélectionnés lors du *screening*. Ils comprennent à la fois l'étude de pharmacodynamie (on

¹ Afin de pallier toute dérive, l'expérimentation animale est soumise à des lois strictes relatives à la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales - décret du 19 octobre 1987 - Seuls les laboratoires agréés peuvent mener à bien ce type d'expérimentations.

teste le mode d'action de la molécule et la relation dose-effet) et l'étude pharmacocinétique (le devenir du produit dans l'organisme).

- La *toxicologie* : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments. Elles ont pour but de s'assurer de l'innocuité de la molécule et d'analyser ses effets toxiques sur l'organisme. Soumises aux dispositions de la directive européenne 75/318, elles prennent en compte la toxicité aiguë et chronique du produit. Elles sont réalisées sur deux espèces de mammifères : un rongeur et un non-rongeur. On s'intéresse à l'effet tératogène du produit : est-il susceptible d'engendrer des malformations sur l'embryon et le fœtus ? On analyse également son impact sur la reproduction ainsi que ses éventuels effets mutagènes : la molécule risque-t-elle de transformer le patrimoine génétique cellulaire de l'individu ? Enfin, on s'attarde sur l'aspect cancérogène du produit : risque-t-il de provoquer un cancer ?

- La *pharmacocinétique et le métabolisme du médicament* : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination du « candidat-médicament » dans l'organisme. Mais elles permettent aussi de prouver les propriétés pharmacologiques.

1.1.2. La phase de développement (études cliniques)

Le développement pré-clinique s'étend sur deux à trois années. Si les résultats de ces études sont positifs, le médicament entre en phase d'essais cliniques sur l'homme.

Les affaires du Stalidon, de la Thalidomide² et du Distilbène, médicaments dangereux dont l'évaluation initiale et la surveillance n'avaient pas été assez strictes ont fait prendre conscience tôt des conséquences sanitaires possibles des carences ou des fautes des systèmes de santé publique. Des procédures de mise sur le marché, puis de pharmacovigilance ont ainsi été définies et mises en œuvre.

² La thalidomide fut mise sur le marché en 1957. Elle fut vite prescrite aux femmes enceintes, afin de combattre les symptômes associés à la nausée du matin. Il apparut que ce médicament, ingéré dans le premier trimestre de la grossesse, empêchait le fœtus de se développer correctement. Des milliers d'enfants naquirent avec des malformations congénitales.

Les drames de santé publique récents, en particulier le drame du sang contaminé et des hormones de croissance, qui ont touché des milliers de personnes, ont renforcé la prise de conscience des risques liés aux produits de santé et conduit à un renforcement sans précédent des règles.

Les essais cliniques se décomposent en trois phases qui sont réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical et ceci sous la responsabilité de médecins experts (les investigateurs)³.

Phase 1 : tolérance ou innocuité. Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit (évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que le déclenchement d'effets indésirables) et de son activité pharmacologique.

Phase 2 : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose. Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients en environnement hospitalier. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.

Phase 3 : études « pivot ». Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Ceci est vérifié sur un grand groupe de malades. Les précautions d'emplois et risques d'interactions avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

³ Voir annexe A pour le dispositif juridique des essais cliniques.

Les phases des études cliniques

	Patients	Objectifs	Durée
Phase 1	De 20 à 100 volontaires sains	Tolérance et dosage	Environ 1 an
Phase 2	De 100 à 500 volontaires	Efficacité thérapeutique et effets secondaires	Environ 2 ans
Phase 3	De 1 000 à 5 000 patients	Réactions à l'utilisation à plus long terme	Entre 3 et 4 ans

Parallèlement aux essais cliniques, le laboratoire étudie la phase d'industrialisation du candidat-médicament, sa forme pharmaceutique ainsi que son procédé de synthèse. Le laboratoire pharmaceutique réfléchit à la forme galénique⁴ du futur médicament : celle-ci doit être la mieux adaptée au traitement de la pathologie ciblée. Il opte pour un procédé de synthèse : la préparation des substances actives aura lieu soit par extraction à partir d'une matière naturelle soit par synthèse chimique. Enfin, il doit se conformer aux BPF (Bonnes pratiques de fabrication)⁵.

Une fois ces études terminées (dont la durée est généralement estimée à environ sept ans), une demande d'enregistrement est déposée auprès du ministère de la Santé, ou de l'Agence européenne du médicament ou de la *Food and Drugs Administration* (FDA) aux États-Unis, selon les pays ou les régions. L'analyse du dossier d'enregistrement dure un à deux ans et conduit à l'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM), si les résultats sont concluants.

⁴ Voir annexe C pour les différentes formes galéniques existantes.

⁵ A noter que ces recommandations intéressent les différentes étapes du process : matériel, locaux, contrôles en cours de fabrication, contrôle des produits finis...

1.1.3 Après la commercialisation, la phase de pharmacovigilance (phase 4)

Les essais cliniques ne s'achèvent pas avec le lancement du médicament, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Intitulés phase IV et réalisés dans des conditions proches de la médecine de ville, ils répondent à des objectifs précis de pharmacovigilance⁶ afin de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes à risques de patients. Cette étape permet de surcroît de pointer les interactions médicamenteuses.

1.2. La mise sur le marché et le remboursement

La propriété industrielle assure la pérennité de l'innovation, comme dans d'autres domaines de la vie économique et artistique : protection de la création artistique (musique, films, articles de mode), protection des marques (industries de luxe), protection des inventions de toute nature (logiciels informatiques).

Dans l'industrie du médicament, ce modèle où la propriété juridique permet de rentabiliser l'investissement de recherche et de dégager les ressources des investissements futurs, est particulièrement pertinent. Ainsi, malgré l'essor des génériques ou le développement d'accord de commercialisation (*licences fees*), plus de 50 % du montant des ventes des cinquante médicaments les plus vendus dans le monde est détenu par les firmes détentrices du premier brevet.

L'industrie est cependant confrontée au problème de l'allongement du temps de développement par rapport à la durée fixe d'un brevet. Comme le brevet est enregistré à un stade très précoce du développement préclinique, la période de commercialisation protégée par brevet d'une molécule brevetée est nettement plus courte que la période couverte par le brevet (vingt ans). La mise au point d'un médicament et la procédure d'obtention de l'AMM demandant environ dix à douze ans, le produit ne sera réellement protégé que pendant moins de dix ans.

⁶ Voir annexe B pour plus de précisions.

Au début des années 1990, le Parlement européen comme le Congrès des États-Unis ont modifié la loi sur les brevets pour tenir compte de l'allongement de ce temps de développement. L'enregistrement centralisé européen garantit une exclusivité de dix ans, par exemple, à partir de l'agrément⁷. Il reste encore certains pays qui ne respectent pas les accords internationaux sur la propriété industrielle (Inde), alors que d'autres pays ont signé ces accords au cours des dix dernières années (Brésil, Chine).

En Europe, il a été récemment acquis que la période de protection de données portant sur les essais cliniques serait de dix ans, avec possibilité de prolongation d'un an si le fabricant est en mesure de démontrer que le médicament en question peut être autorisé pour un nouveau traitement, ceci dans le but d'encourager au financement d'essais cliniques de phase IV (pharmaco-vigilance).

La convergence des droits de la protection de la propriété intellectuelle au sein des pays développés (notamment États-Unis et Europe) a rendu cette question moins sensible du point de vue de l'attractivité des territoires. Cependant, le non respect des droits de propriété industrielle dans certains pays comme l'Inde ou même la Chine constitue un handicap évident pour la localisation dans ces pays des « centres d'excellence » (les usines produisant les principes actifs).

1.3. L'agrément ou Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Un système d'autorisation a été créé dans chaque pays pour le médicament, qui est appelé en France « Autorisation de Mise sur le Marché » (AMM). L'octroi ou non d'une AMM est une décision prise à l'issue d'un processus d'évaluation dont le but est, conformément au principe qui sous-tend la réglementation, de mesurer a priori, le rapport bénéfices / risques du médicament.

L'évaluation se fonde en particulier sur les données obtenues par le laboratoire demandant l'AMM au cours des études cliniques. Depuis 1993, il s'agit d'une double évaluation : évaluation interne par

⁷ Il s'agit en fait d'une protection supplémentaire de 5 ans, dit Certificat Complémentaire de Protection.

les scientifiques de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps, ex Agence du Médicament) et externe par une commission d'AMM rattachée à l'Afssaps. Le principe est d'avoir à la fois une évaluation par des spécialistes du domaine indépendants de l'Afssaps, et une évaluation par des experts internes qui garantissent la continuité de l'évaluation et des dossiers.

Au terme de l'évaluation, la commission d'AMM émet un avis⁸, qui aboutit à une décision du Directeur Général de l'Afssaps, habilité par le code de la santé publique depuis la loi du 4 janvier 1993 à délivrer l'AMM au nom de l'Etat. Auparavant l'AMM était délivrée par le ministre de la santé.

En Europe, pour une grande partie des produits, une procédure de reconnaissance mutuelle permet qu'une AMM obtenue dans un Etat membre soit reconnue dans les autres Etats membres de l'Union, ce qui donne lieu à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché par chaque état concerné.

Par ailleurs, les produits innovants tels que les produits issus des biotechnologies sont obligatoirement évalués par l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA). Cette procédure centralisée concerne les trois quarts des médicaments mis sur le marché en Europe. Cette évaluation est effectuée par un panel d'experts provenant des agences nationales, ce qui permet de prendre en compte les points de vue des divers pays. C'est le commissaire européen, sur avis de l'EMEA, qui délivre une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble du territoire de l'Union. Cette procédure d'évaluation dure environ 18 mois après le dépôt de dossier.

Ce système d'agence tête de réseau des agences nationales est assez efficace, car il permet d'avoir des agences près du terrain, tout en gérant les intérêts communs à un niveau communautaire. Une FDA à l'europpéenne, avec une agence unique, fonctionnerait certainement moins bien du fait de sa lourdeur par rapport au réseau actuel, tant

⁸ L'autorisation temporaire d'utilisation (article L.601-2 du code de la santé publique), permet l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM pour traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.

pour ce qui concerne la qualité de l'expertise que pour ce qui est essentiel, la réactivité en cas d'alerte sanitaire.

Outre le système européen, les deux autres grands systèmes dans le monde sont la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, dont la décision est délivrée entre 12 et 16 mois après le dépôt de dossier, et le ministère de la santé japonais (MHLW).

Chaque système a ses propres caractéristiques et reste indépendant. L'évaluation est faite de façon différente par chaque agence du fait de ses principes d'organisation mais aussi de situations épidémiologiques diverses justifiant des évaluations adaptées d'un pays à l'autre.

Les conférences « International Conference for Harmonisation » (ICH) ont pour but d'harmoniser les critères d'évaluation et de jugement partout dans le monde, avec des normes communes, mais il s'agit d'un processus lent et de véritables différences d'approche demeurent entre les différents systèmes.

Malgré ces différences, les informations sont très internationalisées et toute alerte sur un sujet sérieux est très rapidement mondiale.

Les instances pharmaceutiques réglementaires

France : AFSSAPS

L'agence du Médicament créée en 1993 est renommée en 1998 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).
Délivre les AMM et contrôle le bon usage des médicaments ainsi que les modalités de promotion

Europe : EMEA

Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (Londres). Permet aux laboratoires de présenter des demandes d'AMM à l'échelle communautaire. La procédure européenne est obligatoire depuis janvier 1998 pour certains médicaments. Ses décisions s'imposent ensuite aux pays membres.

**Etats-Unis : FDA**

Food and Drug Administration délivre les AMM aux Etats-Unis

2. La vente de médicaments : une activité très encadrée

Nous avons vu que pour de légitimes raisons de santé publique en matière de mise au point de médicaments, on retrouve une intervention des pouvoirs publics :

- au niveau de la recherche et du développement, avec des règles et des contrôles concernant la méthodologie et l'éthique des études sur l'animal et des études cliniques sur l'homme,
- au niveau de la mise sur le marché, par le biais des autorisations de mise sur le marché qui nécessitent la constitution de dossiers dont la composition est minutieusement définie et dont la procédure d'examen dure plusieurs mois voire plusieurs années,
- au cours de la vie des produits, par une surveillance des résultats de pharmacovigilance.

Il existe un ensemble de réglementations publiques qui influencent très fortement son activité et concerne toute la filière. La situation diffère toutefois selon les Etats, mais en général, on retrouve une intervention administrative :

- au niveau de la fixation des prix, des volumes et des remboursements par la couverture sociale,
- au niveau de la production, dans le cadre d'inspections des méthodes de fabrication qui doivent respecter des normes strictes,
- au niveau de la publicité, souvent sévèrement contrôlée que ce soit a priori ou a posteriori.

2.1. Un marché régulé

Le marché du médicament est un marché particulier, dont la nature appelle de multiples régulations.

Du côté de l'offre, les laboratoires disposent d'un pouvoir de monopole lorsqu'ils mettent au point un médicament innovant. Ils

peuvent également user d'un pouvoir discrétionnaire vis-à-vis des médecins, notamment par l'intermédiaire de leurs visiteurs médicaux. La régulation de l'offre s'est ainsi centrée sur le contrôle des prix et de la promotion avec la mise en place d'une taxe sur les dépenses de promotion.

L'analyse de la demande s'avère complexe en raison de la multiplicité des acteurs concernés. Si les patients, de par leurs pathologies, « consomment » des médicaments, ils ne constituent qu'une des composantes aux côtés des médecins et, pour une moindre part, des pharmaciens.

Le rôle du prescripteur est essentiel : c'est lui « l'acheteur », il définit les choix et détermine les quantités. A ce titre, il est d'ailleurs la cible quasi-unique des efforts considérables déployés par les laboratoires dans la promotion de leurs produits. Par contre, il n'est pas le payeur et il est donc structurellement peu sensible aux conséquences économiques de ses décisions, qu'il motive essentiellement par des impératifs d'efficacité thérapeutique. Une certaine responsabilisation à ce niveau peut néanmoins intervenir, soit indirectement par une prise en compte de l'intérêt financier du patient (s'il est significatif), soit plus directement par la mise en place d'un contrôle plus ou moins direct des prescriptions, à l'instar de ce qui se passe aux Etats-Unis ou en Allemagne.

Le rôle de la couverture sociale s'avère tout aussi déterminant. Sous ce vocable, il faut regrouper l'ensemble des mécanismes de mutualisation de la dépense de santé : systèmes d'assurance maladie obligatoire ou non, ainsi que systèmes de couverture complémentaire volontaire. En effet, par delà les divergences internationales, tous ont la même conséquence lorsqu'ils existent, à savoir une certaine démobilisation ou « déresponsabilisation » du consommateur, pour lequel dépense et consommation individuelles apparaissent largement déconnectées, même s'il n'ignore pas que, collectivement, il s'agit d'un jeu qui n'est pas à « somme nulle ». Cette constatation ne saurait remettre en cause ce mécanisme de mutualisation de la dépense, dont l'impact au plan social est tout à fait positif, mais il convient d'en garder présent à l'esprit les effets pervers sur la consommation de médicaments.

Les pharmaciens jouent également un rôle déterminant. Depuis que le droit de substitution leur a été accordé, le mode de calcul de leur marge les incite à délivrer les génériques.

Au total, l'intervention du prescripteur et de la couverture sociale résulte une très faible élasticité de la demande par rapport au prix.

Un tel système n'a aucune tendance à la régulation spontanée⁹ et oblige donc à une intervention des pouvoirs publics. De fait, les freins sont de nature différente selon les pays : contrôle du coût des prescriptions et responsabilisation économique des prescripteurs, intervention directe sur les prix, voire capacité financière des patients (via l'introduction de tickets modérateurs).

2.2. Des contrôles des prix, des volumes et de remboursement très différenciés

Le plus souvent, le rôle des pouvoirs publics consiste en la fixation du prix des médicaments et des modalités de prise en charge par les systèmes d'assurance maladie. D'autres pays ont adopté des systèmes formellement différents, mais en fait d'inspiration voisine (Grande-Bretagne par exemple), tandis que d'autres enfin, laissent une très grande liberté de manœuvre aux entreprises et aux gestionnaires de soin sur ce sujet (comme aux Etats-Unis). La régulation peut également s'exercer par un contrôle des volumes, comme c'est le cas en France avec le système de l'ONDAM (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie).

En matière d'accès au marché, c'est aux États-Unis qu'en général, les médicaments sont commercialisés le plus rapidement. Cela s'explique en partie par le fait que l'administration fédérale américaine ne fixe ni ne réglemente les prix que les fabricants peuvent

⁹ Toutefois l'analyse est différente pour les produits qui ne sont pas couverts par la protection sociale surtout lorsqu'ils sont accessibles au public sans obligation d'ordonnance médicale. Ce marché de l'automédication est beaucoup plus classique au point de vue économique même s'il relève de contraintes technico-réglementaires comparables. Il est très inégalement développé selon les pays, car son étendue dépend de mesures réglementaires, donc de décisions politiques.

demander pour les médicaments. D'autres facteurs interviennent également, comme la longueur du processus réglementaire et la stratégie des entreprises concernant le lancement des produits sur un marché donné. Sur le marché nord-américain, c'est la pression conjointe de la concurrence et des acheteurs, qu'il s'agisse des *Health Maintenance Organisations* (HMO) ou du gouvernement fédéral dans le cadre du programme MEDICARE qui va s'exercer sur le prix de lancement décidé librement par la firme¹⁰.

En France, en Italie ou en Espagne, les autorités utilisent différents mécanismes pour fixer les prix des médicaments remboursables : négociations prix/volumes, références de prix sur d'autres marchés européens. Des systèmes mixtes (Allemagne, Pays-Bas) font coexister des tarifs de référence par classes pharmacologiques ou groupes pharmaco-thérapeutiques, et des prix libres pour les innovations.

Afin de se fonder sur des critères les plus scientifiques et objectifs possibles, les études pharmaco-économiques sont demandées dans certains pays dès lors que le médicament se positionne en tant qu'innovation (Hollande, Belgique, Italie et en France). D'autres marchés enfin font jouer non pas une pression directe sur les prix mais sur les profits, comme le système anglais du *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). La France cumule le contrôle des prix individuels et la taxation des excédents de chiffres d'affaires par classe (ONDAM¹¹), au-delà de plafonds fixés par le Comité Economique des Produits de Santé.

¹⁰ Les financeurs des soins reçus par les patients, comptabilisent les économies liées à un médicament plus coûteux mais plus performant ainsi que l'amélioration de la qualité de vie apportée aux patients qui sont aussi leurs assurés et leurs clients ; les études pharmaco-économiques de type coût avantage sont attendues par ces décideurs et constituent une exigence croissante.

¹¹ L'Etat fixe chaque année un objectif national d'évolution des dépenses d'assurance maladie pour les médicaments remboursés (ONDAM) en vue d'améliorer la visibilité à moyen terme des industriels pour ce qui concerne leur volume de production.

2.3. Marché national et taux d'ouverture des marchés

Lorsque les marchés nationaux sont relativement fermés et peu ouverts aux acteurs étrangers, l'influence sur l'économie de l'entreprise de la politique du médicament, à savoir la fixation du niveau des prix et/ou du niveau des volumes, est telle qu'elle constitue l'un des principaux leviers de la politique industrielle de l'Etat en matière de pharmacie.

Or, force est de reconnaître que malgré la mondialisation et l'essor du commerce international de médicaments, les marchés intérieurs des trois plus grands marchés (Etats-Unis, Japon et Europe) sont peu ouverts aux ventes étrangères. C'est le cas notamment du Japon où les importations représentent seulement 9 % des ventes du marché intérieur. Les Etats-Unis et l'Europe¹² présentent des caractéristiques d'ouverture semblables puisque les importations représentent 18,5 % des ventes intérieures. Dit autrement, plus de 90 % de la consommation domestique de médicaments au Japon est produite sur le territoire national. Sur les marchés européens et nord-américains, ce ratio est de plus de 80 %.

Ainsi, les Etats-Unis représentent un marché deux fois supérieur au marché européen mais, malgré sa taille, il n'est pas plus ouvert que le marché européen. Cette ouverture du marché américain toute relative, caractérisée de surcroît par un haut niveau des prix, confère un avantage indéniable aux producteurs situés sur le territoire américain.

¹² Pour l'Europe, le calcul a été réalisé à partir des importations consolidées en dehors des territoires européens.

Taux d'ouverture des marchés (importations/marché intérieur)

	1990	1995	2001
Etats-Unis	7,0	9,8	18,7
Japon	7,4	8,2	9,0
Europe (Union européenne+Norvège+Suisse)	5,9	8,9	18,5
Autriche	93,4	92,8	141,8
Belgique	94,1	119,1	328,2
Danemark	82,5	103,5	106,6
Finlande	52,3	54,3	66,2
France	23,8	30,4	39,1
Allemagne	27,5	32,1	56,9
Grèce	17,7	42,5	68,8
Irlande	176,7	161,7	227,7
Italie	28,2	47,6	64,1
Pays-Bas	10,3	163,2	212,0
Portugal	34,5	38,2	52,4
Espagne	25,3	38,0	61,6
Suède	63,2	62,0	67,9
Royaume-Uni	34,2	4,8	69,4
Norvège	86,6	90,4	80,8
Suisse	118,5	175,0	406,0

Source : calculs Rexecode d'après OCDE et EFPIA

A l'inverse, lorsque les marchés nationaux sont très ouverts, voire mondialisés, comme c'est le cas de petits pays (Suisse, Irlande, Pays-Bas, Belgique), les politiques nationales de fixation des prix et/ou des volumes ne jouent que marginalement sur le niveau des ventes des producteurs nationaux.

Il est intéressant de noter qu'en Europe, la France est le pays dont le marché dépend le plus des producteurs nationaux. Les importations ne représentent que 39 % des ventes domestiques ou, dit autrement, la production nationale représente plus de 60 % de la consommation domestique. C'est sensiblement moins que les pays de taille comparable que sont l'Allemagne (57 %), le Royaume-Uni (69 %) ou l'Italie (64 %). Cela signifie que le marché domestique français du médicament est, toutes choses égales par ailleurs, plus servi par les producteurs nationaux que ce n'est le cas ailleurs en Europe.

Cette remarque signifie aussi que l'influence de la politique du médicament est, de facto, plus forte en France que dans chez nos

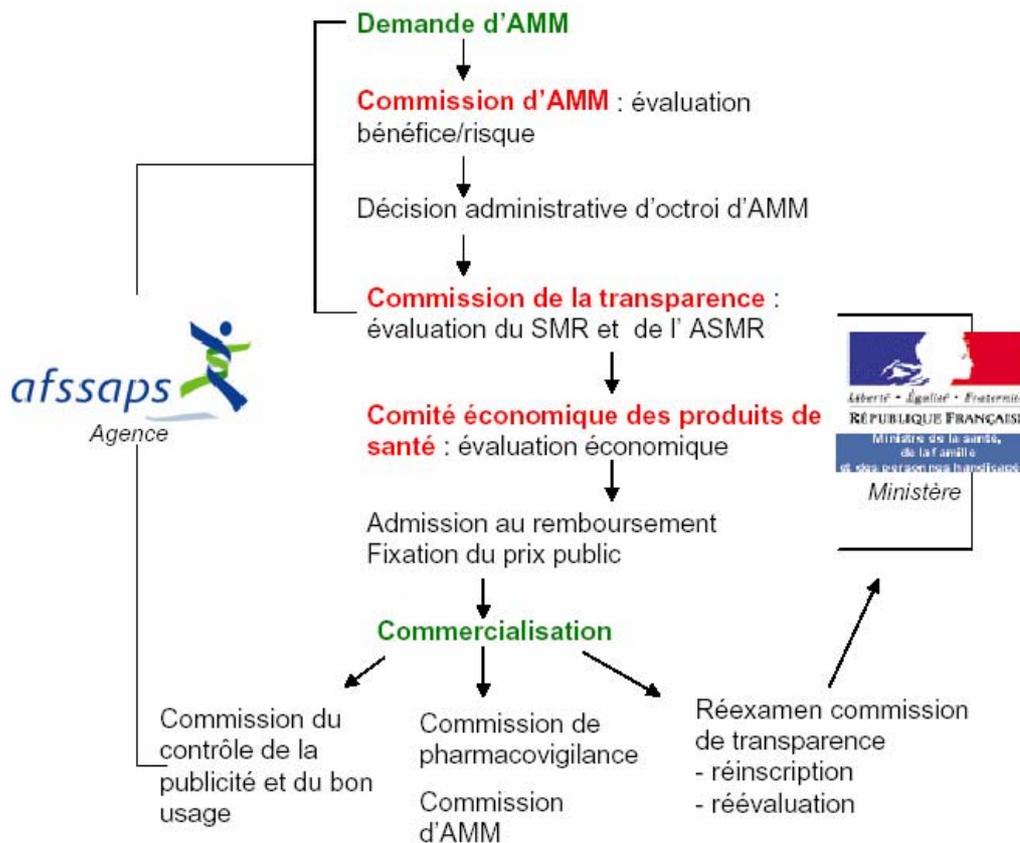
voisins européens, mais moins forte qu'aux Etats-Unis ou au Japon. Pour les territoires dont le marché national est important, la politique du médicament reste donc un facteur important d'attractivité. Dans le cadre des réformes de l'assurance-maladie, il ne faut donc pas perdre de vue cet aspect : toute réforme de la politique du médicament aura, plus qu'ailleurs en Europe, une incidence sur l'industrie française du médicament.

2.4. Le cas de la France

En France, au-delà des qualités intrinsèques du produit et de l'évaluation pharmaco-économique, les choix faits en matière de sécurité sociale sont dépendants de la politique de santé : c'est le « Service Médical Rendu » (SMR), mais également « l'intérêt pour la santé publique » d'un médicament qui définissent les conditions de son remboursement. L'appréciation du « Service Médical Rendu »¹³ prend en compte la gravité de l'affection à laquelle il est destiné et les caractéristiques du médicament (efficacité et effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, caractère préventif, curatif ou symptomatique).

Le critère de l'« l'intérêt pour la santé publique » est important : on peut ainsi choisir de rembourser des médicaments de SMR faible, s'ils peuvent contribuer au succès d'une politique de santé publique. Notamment lorsque les patients éprouvent le besoin de « consommer » des médicaments et que leur état de santé ne justifie pas la prise de médicaments à SMR élevé. C'est une commission d'experts dépendant de l'Afssaps, la Commission de la transparence, qui émet un avis sur le remboursement et le taux de remboursement du produit.

¹³ Il existe cinq niveaux de SMR: majeur, important, modéré, faible, insuffisant.



Depuis la fin des années 1990, le Comité économique des produits de santé (CEPS), collège de hauts fonctionnaires et de représentants de l'assurance maladie, négocie le prix des médicaments avec les laboratoires. Si les négociations aboutissent, le prix est fixé, en général, dans le cadre d'une convention conclue entre l'Etat et le laboratoire, signée par le Président du Comité. C'est en pratique ce qui arrive dans la plupart des cas.

La fixation du prix des médicaments remboursables tient compte principalement de « l'Amélioration du Service Médical Rendu » apportée par le médicament (ASMR). Celle-ci est évaluée par la Commission de la Transparence et dépend des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation. Il existe cinq niveaux d'ASMR :

- I. Progrès thérapeutique majeur
- II. Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

III. Amélioration modérée en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

IV. Amélioration mineure en terme d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance

V. Absence d'amélioration

Pour les produits très innovants (ASMR I ou II), une procédure de « dépôt de prix » a été instaurée en 2003. Conçue pour accélérer sensiblement l'accès au remboursement pour ces produits, elle produit déjà des effets visibles.

La détermination du taux de remboursement dépend du SMR (et non de l'AMSR) : le taux est fixé à 65 % si le SMR est important et si la pathologie est grave, à 35 % dans les autres cas.

2.4.1. Des délais d'accès au remboursement qui s'améliorent

En France, cette phase de négociation de prix induit d'importants délais¹⁴ pour la mise à disposition des patients des médicaments nouveaux et remboursés en pharmacie par rapport à la Grande-Bretagne, l'Allemagne ou les Etats-Unis. Depuis deux ans, ces délais ont tendance à se réduire. En la matière, on peut considérer qu'il existe deux familles de pays, ceux dont l'accès au remboursement est lié à une inscription sur une liste positive¹⁵ et ceux à liste négative.

Dans le cas d'une inscription sur une liste positive, comme en France, le délai d'accès au marché est repoussé de plusieurs semaines par rapport à la décision d'AMM. Si le but d'une telle procédure est de parvenir à des économies pour l'assurance-maladie, cet allongement se fait au détriment des patients. Dans les pays à liste négative, comme l'Allemagne ou la Grande-Bretagne, l'accès au remboursement est immédiat, mais les payeurs sont à même d'émettre des recommandations pour une utilisation restrictive du médicament¹⁶.

¹⁴ Les produits innovants sont par contre disponibles à l'hôpital dès l'obtention de l'AMM.

¹⁵ En France, cette liste est fixée dans l'article L 162-17 du code de la Sécurité sociale.

¹⁶ Dans ce contexte, les études pharmaco-économiques peuvent être prises en compte : ce sera le cas par exemple de NICE (*National Institut for Clinical Excellence*) qui émet des recommandations à l'intention des décideurs du NHS sur la base d'éléments cliniques et médico-économiques.

Délai moyen d'accès au remboursement (jours) en 2001
(hors génériques)

	Prix	Remboursement	Délai de publication	Total
Belgique	127	544	90	761
Grèce	138	217	60	415
Portugal	68	336	0	404
France		389	5	394
Autriche	72	310	0	382
Finlande		332	37	369
Italie		208	76	284
Norvège	47	192	8	247
Espagne	131	30	0	161
Pays-Bas		140	19	159
Suisse	0	112	37	149
Suède		91	9	100
Danemark	0	100	0	100
Irlande	19	32	17	68
Allemagne		0	0	0
Royaume-Uni		0	0	0

Source : Cambridge, "Delays To Market Access In Europe", Novembre 2002.

D'après une évaluation faite par Cambridge en 2002 sur l'année 2001, dans les pays où une décision explicite de prise en charge est nécessaire (liste positive), le délai moyen d'accès au remboursement était compris entre quatre et quinze mois (394 jours pour la France), délai qui vient s'ajouter aux délais d'enregistrement (AMM).

En France, ce délai, d'après le rapport 2002 du Comité Economique des Produits de Santé, est en moyenne de 325 jours pour la première inscription d'un produit – hors générique. *La proportion de dossiers traités en 180 jours ou moins (délai fixé par une directive européenne¹⁷) n'est que de 55 %.*

La commercialisation d'un médicament, sauf lancement sans remboursement, ne débute donc que dix-huit à vingt-sept mois après la fin du processus de développement : ce délai représente sans nul doute un préjudice pour les patients, qui ont accès moins rapidement aux médicaments apportant une amélioration du service médical rendu.

¹⁷ Directive « transparence » 89/105/CEE.

Il constitue également une perte d'opportunité pour les industriels, qu'ils produisent ou non sur le territoire national, qui sont confrontés à l'arrivée de concurrents génériques à la date d'expiration de leurs brevets.

Toutefois, il faut bien garder à l'esprit que de courts (longs) délais d'accès au remboursement ne favorisent (pénalisent) pas les producteurs nationaux et étrangers de façon symétrique, dans la mesure où tous les marchés domestiques ne sont pas également ouverts. Le marché américain est peu ouvert à l'étranger si bien que les courts délais d'accès favorisent avant tout les producteurs américains. En Europe, le marché français figure parmi les moins ouverts à l'étranger, si bien que les longs délais d'accès au marché desservent en premier les producteurs nationaux.

Le « groupe des 10 », ou G10¹⁸, dont l'objectif principal est d'examiner les moyens d'améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique tout en répondant à l'objectif d'une meilleure protection de la Santé Publique a d'ailleurs fait de la réduction des délais d'accès au marché un axe majeur de leurs travaux (rapport daté du 26 février 2002) « pour le bénéfice des patients et des industriels ». En effet, ceux-ci sont considérés comme un obstacle majeur à surmonter pour restaurer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne et l'attractivité de l'Europe pour les investissements industriels et en R&D.

2.4.2. Les importations parallèles

La libre circulation des produits en Europe s'accommode mal de la disparité des législations et partant, des prix des médicaments. Il en résulte un problème majeur, celui des importations parallèles : des intermédiaires achètent les médicaments dans les pays où ils sont moins chers pour les revendre ailleurs en Europe, sans que les systèmes de protection sociale bénéficient de ces « rabais ». L'une des solutions étudiées par la Commission Européenne consisterait à mettre en place un prix unique en Europe, quitte à ce que chaque système

¹⁸ Le G10 rassemble, à l'initiative de la Commission Européenne, des ministres de la santé, des commissaires européens, des industriels et des assureurs.

national de financement récupère une « partie des prix » par des négociations dans le cadre de conventions entre les laboratoires et les divers systèmes de sécurité sociale.

3. L'émergence des « biotechnologies » : un nouveau paradigme

Les biotechnologies ne sont pas nouvelles. Dès la plus haute antiquité, l'homme utilisait les micro-organismes pour transformer le sucre en alcool, l'alcool en vinaigre et fermenter des céréales pour obtenir de la bière... Aussi est-ce parfois abusivement que l'on nomme « biotechnologies » les nouvelles technologies des sciences du vivant.

Dans la définition la plus récente, les « Biotechnologies » recouvrent l'ensemble des techniques qui utilisent les ressources du vivant (tissus, cellules, protéines..) pour concevoir ou produire des substances actives. Elles sont utilisées dans les activités liées à la santé humaine, la santé animale, l'agro-alimentaire et l'environnement. Plus des deux tiers des dépenses de R&D en biotechnologies concernent les médicaments.

Concrètement, les médicaments issus des biotechnologies comprennent d'une part des médicaments dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (par exemple, l'insuline humaine, les interférons, l'hormone de croissance, les facteurs antihémophiliques ou les anticorps), ou de médicaments relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle par exemple (antiprotéases dans les thérapies contre le VIH, antipsychotiques de nouvelle génération, test de diagnostic du coronavirus impliqué dans le SRAS, Syndrome Respiratoire Aigu Sévère).

Par rapport aux espoirs suscités il y a une dizaine d'années, on peut considérer que les promesses de la génomique (l'étude de la génétique humaine) tardent à se concrétiser. Il faut du temps pour que les révolutions technologiques se fassent et cela n'est pas le propre des « biotechnologies ».

3.1. Les promesses des biotechnologies

La recherche sur le médicament vit une véritable mutation. Les « biotechnologies » font émerger le rêve d'un âge que les plus optimistes estiment éloigné de moins de dix ans où les médicaments seront adaptés aux besoins des patients, personnalisés et véritablement « guérissant » : un diagnostic génétique rapide de chaque patient pourrait conduire au choix du médicament le mieux adapté à sa pathologie, menant à la personnalisation des soins.

Dans une vision peut-être un peu schématique, il y aura demain des médicaments de très haute technologie issus de ces nouvelles voies de recherche, s'adressant à des maladies graves, beaucoup plus ciblés et offrant par ailleurs la possibilité d'accélérer les temps de développement. Ces nouveaux médicaments seront plus sûrs et plus efficaces pour une sécurité sanitaire accrue. Les recherches en génétique permettent d'envisager une médecine fondée sur une approche de la maladie à une médecine personnalisée et préventive fondée sur la prédisposition génétique, le dépistage ciblé, le diagnostic et des traitements médicamenteux « sur mesure » fondés sur la diversité génétique des patients.

La thérapie génique et cellulaire laisse entrevoir la possible guérison des maladies génétiques souvent héréditaires. Toutes les pathologies sont concernées : l'ensemble des maladies génétiques rares, les maladies à déterminisme complexe, à la fois génétique et environnementale (asthme, diabète), ainsi que les pathologies graves les plus fréquentes : cancer, maladies cardio-vasculaires et affections neuro-dégénératives telle la sclérose en plaque, Parkinson, l'épilepsie.

Dans le domaine de la prévention, les biotechnologies pourraient favoriser l'émergence de vaccins, de tests diagnostiques et génétiques. La médecine régénérative pourrait permettre de régénérer de nouveaux organes telle la peau pour les grands brûlés.

Pour l'industrie du médicament, les bénéfices de ces nouvelles technologies sont de deux ordres : plus de rapidité et davantage de meilleurs « candidats » médicaments pour le développement clinique.

Ces nouvelles technologies sont a priori de nature à diminuer les dépenses et les délais des essais pré-cliniques. Et il pourrait en être de même de la durée et le coût du développement clinique. Car, pour mettre au point ces nouveaux médicaments, la recherche doit isoler de nouveaux marqueurs permettant de réduire la taille des essais cliniques en ciblant mieux les bénéficiaires potentiels du progrès thérapeutique. Le temps de gestation d'une molécule est actuellement de 10 à 15 ans. Le temps de développement des médicaments comme le Glivec© (traitement de la leucémie) ou le Fuseon© (traitement du sida), issus de ces biotechnologies a déjà nettement diminué, en dessous de 10 ans.

Les biotechnologies ont déjà en partie changé la nature de la recherche et devrait continuer de le faire. La combinaison des technologies liées à la génomique, la chimie combinatoire, et les technologies de l'information et de l'automatisation pourraient accroître significativement la productivité de la recherche. Ces nouvelles connaissances nécessitent des efforts considérables d'investissement à moyen et long terme.

De surcroît, cette mutation est de nature à remettre en cause les positions établies aujourd'hui si bien que la plupart des pays déploient des efforts considérables pour conserver une position attractive et inciter les entreprises à implanter ou maintenir leurs centres de recherche sur le territoire national.

3.2. Aperçu historique

Depuis longtemps, l'Homme a su mettre à profit les formidables capacités des organismes vivants. Qu'il s'agisse du pain au levain, des yoghourts, des fromages, du vin, de la bière ou du vinaigre, tous sont issus de la biotechnologie, tous produits grâce à la culture de micro-organismes, autrement dit par fermentation.

La biotechnologie dite « moderne » est apparue avec les travaux pionniers de Pasteur au dix-neuvième siècle et de Mérieux au vingtième siècle qui ont conduit à deux grandes applications historiques : les vaccins (cultiver des cellules de germes pathogènes

(bactéries ou virus), les inactiver ou les rendre inoffensifs, les purifier, pour en faire in fine un médicament immunogène mais non pathogène) et la transfusion sanguine (prélever du plasma à des donneurs, le fractionner (selon un procédé d'une logique économique et industrielle proche du raffinage), purifier les composants, pour aboutir in fine à des fractions substituables aux protéines naturelles chez les patients souffrant de déficits congénitaux ou acquis).

Jusqu'aux années 1950, les médicaments provenaient de dérivés naturels : des champignons pour la pénicilline, le saule pour l'aspirine, par exemple. Puis les méthodologies sont devenues plus précises : le *screening*, puis la recherche de récepteurs (les antagonistes H2 à l'histamine pour le traitement des ulcères), puis la recherche d'enzymes spécifiques (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour le traitement de l'hypertension).

On peut faire remonter l'ingénierie génétique, souvent associée à la notion de « biotechnologies » à Mendel qui montre dès le dix-neuvième siècle que la transmission des caractères biologiques de génération en génération obéit à des lois de l'hérédité. Il reste à comprendre comment se transmettent ces gènes. C'est Avery en 1944 qui découvrira que l'ADN est le support de l'hérédité et Watson et Crick en 1953 qui comprendront la structure chimique de l'ADN. A partir de cette découverte fondamentale, l'industrie moderne des biotechnologies va développer les premiers transferts de gènes et produire des protéines à des fins thérapeutiques telles que les hormones de croissance, les interférons, les facteurs de croissance des globules rouges ou des globules blancs.

3.3. Les technologies utilisées

La génomique pourrait permettre d'identifier de meilleures cibles, les outils de criblage à haut débit de sélectionner plus rapidement de meilleures molécules candidates au développement. Dans ce cas, le développement clinique étudierait des molécules plus spécifiques, donc théoriquement plus efficaces et mieux tolérées. Sa durée et ses coûts en seraient d'autant réduits.

D'un côté, le décryptage du génome humain va conduire au développement de nouvelles sciences telles que la génomique, la protéomique ou la pharmaco-génomique qui cherchent à comprendre le lien entre le code génétique, la protéine attachée et l'activité physiologique qui y est liée.

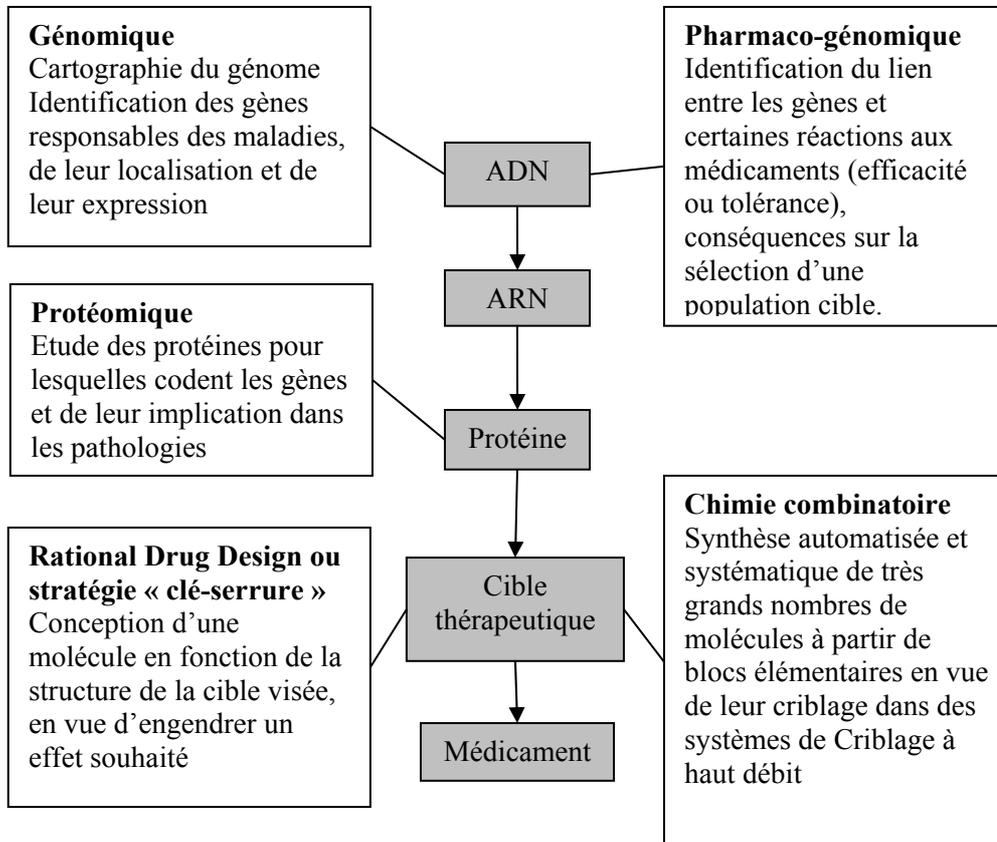
Selon certaines estimations, le potentiel de recherche ouvert par la génomique est considérable. Les chercheurs travaillent actuellement sur 500 cibles pharmacologiques connues. Le génome humain contiendrait plus de 100 000 gènes. De 3 à 10 000 de ces gènes pourraient constituer de nouvelles cibles pharmacologiques.

D'un autre côté, le développement des techniques d'automatisation et de robotisation vont permettre de miniaturiser les tests pharmacologiques et de rechercher une activité dans des millions d'échantillons dans un temps réduit, là où des mois ou des années de travail auraient été jadis nécessaires. Les nouvelles méthodes de synthèse de molécules, à haut débit, ou à ultra haut débit permettent aujourd'hui de vérifier le potentiel pharmacologique de 50 à 100 000 molécules par mois et par chercheur.

De même, les progrès de la biologie moléculaire permettent d'envisager que l'injection de cellules souches à visée thérapeutique réduira les délais pour la mise au point de nouveaux traitements.

Ainsi, alors qu'elle était avant une science d'observation, la biologie devient une science basée sur la gestion de bases massives d'information avec la nécessité pour le chercheur du vivant d'assimiler les sciences de l'ingénieur telles que la bio-informatique, la robotique, l'électronique ou encore l'optique. Avec le décodage du génome humain et les progrès des techniques de traitement de l'information, l'approche biotechnologique ne se situe plus seulement dans les produits finaux élaborés, mais touche également la démarche intellectuelle du chercheur.

Rôle des technologies nouvelles en R&D pharmaceutique



3.4. Quelques définitions des biotechnologies

Etant donné la diversité des nouvelles technologies utilisées aujourd'hui dans la recherche biomédicale, on trouve de nombreuses définitions des biotechnologies.

Ainsi, pour la *Biotechnology Industry Organization*, une entreprise de biotechnologie est une entreprise qui applique des « biological knowledge and techniques » au développement de produits et de services.

Pour Ernst & Young (2001), une entreprise de biotechnologie est une entreprise qui, dans un objectif de production et de commercialisation de produits ou de services : i) utilise les sciences du vivant, ii) exploite des outils hautement technologiques, iii) met en œuvre une recherche fortement innovante.

Pour Lucquin¹⁹ (2003), une société est dite « entreprise de biotechnologie » parce que soit sa production est constituée de produits issus des progrès récents de la biologie (protéines recombinantes, anticorps, enzymes, cultures cellulaires), soit ses processus de production mettent en œuvre à un moment ou un autre de telles technologies (par exemple, la génomique ou la protéomique).

Enfin, selon l'OCDE « les biotechnologies sont l'application de la science et de la technologie aux organismes vivants ou non vivants pour la production de savoirs, de biens et de services ». L'OCDE classe en cinq catégories les techniques et applications possibles de la biotechnologie (liste indicative et non exhaustive) :

1) ADN (codage) : génomique, pharmaco-génétique, sondes géniques, séquençage/synthèse/amplification de l'ADN, génie génétique,

2) Protéines et molécules (blocs fonctionnels) : séquençage/synthèse de protéines/peptides, génie des lipides/protéines, protéomique, hormones et facteurs de croissance, récepteurs cellulaires/signalisation/phéromones,

3) Culture et ingénierie de cellules et de tissus : culture de cellules/tissus, ingénierie de tissus, hybridation, fusion cellulaire, vaccins/stimulants immunitaires, manipulations d'embryons,

4) Biotechnologie de procédés : bioréacteurs, fermentation, biotraitement, biolixivation, biopulpage, bioblanchiment, biodésulfuration, biodépollution et biofiltration,

5) Organismes intracellulaires : thérapie génique, vecteurs viraux.

¹⁹ *General Partner, Sofinnova (société de capital risque)*

3.5. Impact des biotechnologies sur l'innovation pharmaceutique

Jusqu'au milieu des années 1980, la recherche dans l'industrie du médicament a reposé sur la méthode dite du « screening » (en français, « roulette moléculaire »).

Il s'agissait du criblage aléatoire de centaines de milliers de molécules afin d'isoler une molécule qui deviendra un candidat médicament. En effet, un médicament est jugé efficace quand il est capable de se fixer sur une « cible » biologique et d'en modifier le fonctionnement²⁰.

Quand l'action biologique s'effectue, c'est que « la clé » (la molécule qui constitue le médicament) a pu s'introduire dans la « serrure » (la cible)²¹. La méthode de recherche dite « screening » consiste donc à tester toutes les molécules possibles et imaginables sur toutes les cibles biologiques possibles et imaginables. La découverte reposant de façon très importante sur le hasard, il fallait multiplier le nombre de produits testés afin de parvenir à introduire une nouvelle molécule sur le marché.

La taille de l'entreprise pouvait être tout à fait déterminante pour obtenir des résultats. En revanche, l'entreprise n'avait nullement besoin de nouer des partenariats avec la recherche scientifique (Bartoli, 2001).

Jusqu'à une époque récente, les liens entre recherche appliquée (au sein des laboratoires) et recherche fondamentale (dans les milieux académiques) étaient relativement distendus. Ces deux milieux vivaient de façon relativement autonome, ce qui n'empêchait pas les laboratoires d'être innovants, de déposer des brevets et de créer des médicaments. Cette recherche dans les laboratoires reposait sur des hommes motivés, dont la créativité n'était pas bridée et qui étaient insérés dans un réseau de compétences internationales. L'argent n'était pas le seul facteur, ni même sans doute le facteur déterminant.

²⁰ La cible est le plus souvent le récepteur transmembranaire d'une cellule (une macromolécule).

²¹ La molécule et la cible interagissent parce qu'elles ont une certaine complémentarité structurale (bosses/creux) mais aussi électrostatique (charges négatives et charges positives) (Pignarre, 2003).

Elle était de toute manière une activité très aléatoire, basée sur des méthodes de « screening » sur des familles de composés chimiques pour trouver des indications thérapeutiques. Les renversements rapides observés dans la hiérarchie des acteurs mondiaux sont la conséquence de ces résultats très aléatoires.

Ce paradigme traditionnel de la recherche en pharmacie a été remis en cause avec l'arrivée des biotechnologies dans le champ de la recherche biomédicale et des techniques informatiques de simulations qui permettent la modélisation des molécules assistée par ordinateur.

L'objectif de la « pharmacologie rationnelle » est d'identifier, d'un côté, la cible biologique (la « serrure » à l'origine de la maladie) et, d'un autre côté, le dessin de la molécule (la « clé ») grâce à des ordinateurs surpuissants. Cette méthode de recherche est dite stratégie « clé-serrure » ou « *drug design* ». Il s'agit donc de construire entièrement une molécule à partir de la connaissance de la protéine sur laquelle la théorie dit qu'il faut agir.

Par ailleurs, la technique du « screening » a été facilitée grâce aux nouvelles techniques d'automatisation et de miniaturisation. Enfin, la chimie combinatoire permet de jouer sur la diversité moléculaire (un robot assemble un certain nombre de réactifs selon toutes les combinaisons possibles) et la procédure de *criblage à haut débit* permet de faire se rencontrer une cible biologique et des molécules de manière automatique, robotisée.

Ainsi, les nouvelles technologies telles que la chimie combinatoire ont permis de multiplier le nombre de nouvelles molécules. Mais il reste difficile d'identifier la protéine (ce qu'on a nommé précédemment la cible biologique ou encore la « serrure ») sur laquelle la molécule doit être étudiée. L'industrie du médicament dispose actuellement d'un stock de 400 à 500 cibles biologiques. On espère que l'étude du génome permettra d'accroître ce stock de cibles (environ 3 à 4 000). Si on arrive à disposer de beaucoup plus de cibles, le taux d'attrition sera vraisemblablement plus élevé en amont de la R&D mais il sera compensé par une créativité décuplée de la synthèse chimique ou biologique. Comme nous l'avons évoqué plus haut, le

taux d'attrition baissera au niveau des phases ultimes du développement qui sont les étapes les plus coûteuses.

Mais cela tarde à venir et ce ne sont que les tout premiers produits « ciblés » qui commencent toute juste à atteindre le marché.

3.6. Le développement de partenariats

Avec ces nouvelles technologies *a priori* plus rationnelles et moins aléatoires, la taille des laboratoires n'est plus alors une condition essentielle de découverte d'un nouveau médicament et l'interaction entre la découverte scientifique et l'innovation (le nouveau médicament mis sur le marché) sera plus prononcée que dans le paradigme traditionnel.

Il apparaît probable que des petites entités innovantes et créatives feront de la recherche de nouvelles molécules et que les grands groupes pharmaceutiques se chargeront de la phase de développement, c'est-à-dire dans le cas du médicament, des essais pré-cliniques et cliniques, puis de la partie commercialisation. C'est d'ailleurs sur la base de tels partenariats (avec Roche) que la société américaine de biotechnologie Genentech a pu se développer.

Dans ces scénarios, on peut imaginer que les entreprises de biotechnologie mais aussi les autres acteurs du médicament (entreprises pharmaceutiques petites et moyennes, institutions de recherche académiques et publiques) auraient davantage de poids dans la maîtrise du processus de l'innovation.

Lorsque la technologie développée par la start-up de biotechnologie semble suffisamment mûre et les produits suffisamment avancés (notamment lorsque ceux-ci atteignent la phase III), le moment clé est l'établissement d'un accord de codéveloppement entre la start-up et un géant de l'industrie du médicament. Le groupe industriel finance le développement d'un produit (qui coûte deux fois plus cher que la recherche) en contrepartie de quoi il obtient l'exclusivité de commercialisation une fois ce produit autorisé. De fait, le nombre de molécules que peut

développer simultanément une entreprise est en relation directe avec ses capacités financières. C'est là que joue l'effet de taille.

**Nombre de partenariats de R&D entre l'industrie pharmaceutique
et les entreprises de biotechnologie**
(en % des projets biotechnologiques)

		Recherche			Total
		Big Pharma	Start-up	Institutions	
Développement	Big Pharma	6,2	54,2	1,0	61,4
	Start-up	1,6	15,7	20,5	37,7
	Institutions	0,0	0,6	0,2	0,9
	total	7,8	70,4	21,7	

Source : d'après Orsenigo/ Pammoli/ Riccarboni (2000)

Ainsi, selon une étude d'Orsenigo/ Pammoli/ Riccarboni (2000), les start-up de biotechnologies étaient à l'origine de plus de 70 % des recherches en biotechnologies mais n'assuraient le développement que de 37 % de ceux-ci. Inversement, les Big pharma étaient à l'origine d'environ 8 % des recherches en biotechnologies mais assuraient le développement de plus de 61 % d'entre elles.

Si la *big pharma* finance l'entreprise de biotech pour des montants élevés, c'est sur la base d'un principe quasiment immuable : le contrat peut être rompu en cas de non atteinte d'objectifs techniques. Ceci est fréquent, le taux d'attrition étant élevé dans les programmes de développement en pharmacie.

Finalement, l'industrie du médicament remplace un coût fixe, le salaire des chercheurs, par un coût variable, celui du partenariat qui dépend étroitement du succès des programmes de développement. D'un côté, les start-up de biotechnologie assurent la créativité et la réactivité nécessaires au développement de produits innovants et de l'autre côté, les *big pharma* prennent en charge la mise au point finale de produits et les ventes qui nécessitent des essais cliniques internationaux, ce qui suppose puissance financière et internationalisation.

La *big pharma* va multiplier les sources d'approvisionnement en innovations, ce qui est vital pour la survie financière des start-up de biotechnologie, les « biotechs ». Celles-ci, après s'être financées grâce au capital-risque (et éventuellement le marché boursier), ont besoin de

nouer des accords de codéveloppement pour se financer. Ce modèle, dit « Royalties Income Based Companies », est adopté par une grande partie des sociétés de biotechnologie.

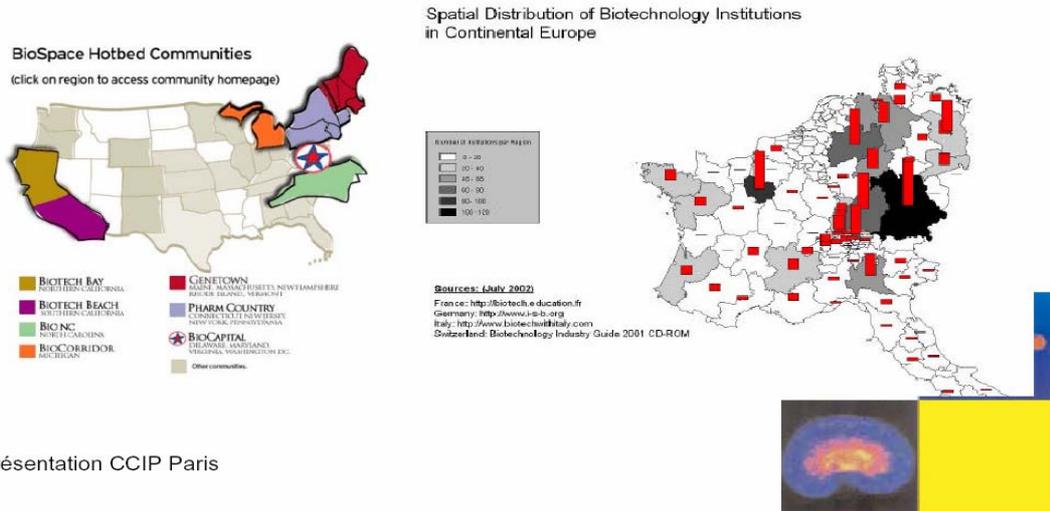
Mais ce modèle a ses limites car le succès de long terme dépend du montant de redevance reçu des partenaires, avec l'inconvénient majeur de donner l'impression de ne pas être complètement aux commandes. Aussi, certaines start-up deviennent-elles alors de sociétés pharmaceutiques globales en mettant sur le marché les produits issus de leur propre recherche (par exemples, la société Amgen et sa molécule « érythropoïétine » qui a changé la vie de beaucoup de dialysés ou la société Actélion et son traitement de l'hypertension pulmonaire par voie orale).

3.7. Le développement des « clusters »

Nous avons vu que les biotechnologies pouvaient entraîner un changement de paradigme que certains considéraient comme étant le nouvel enjeu de la décennie actuelle (*The Next Big Thing*). Les biotechnologies introduisent un changement notable dans l'organisation de la R&D. Les laboratoires font de plus en plus souvent appel à des centres de recherche publics ou aux universités et multiplient les contrats avec des sociétés de biotechnologies (comme Genset ou Cerep en France).

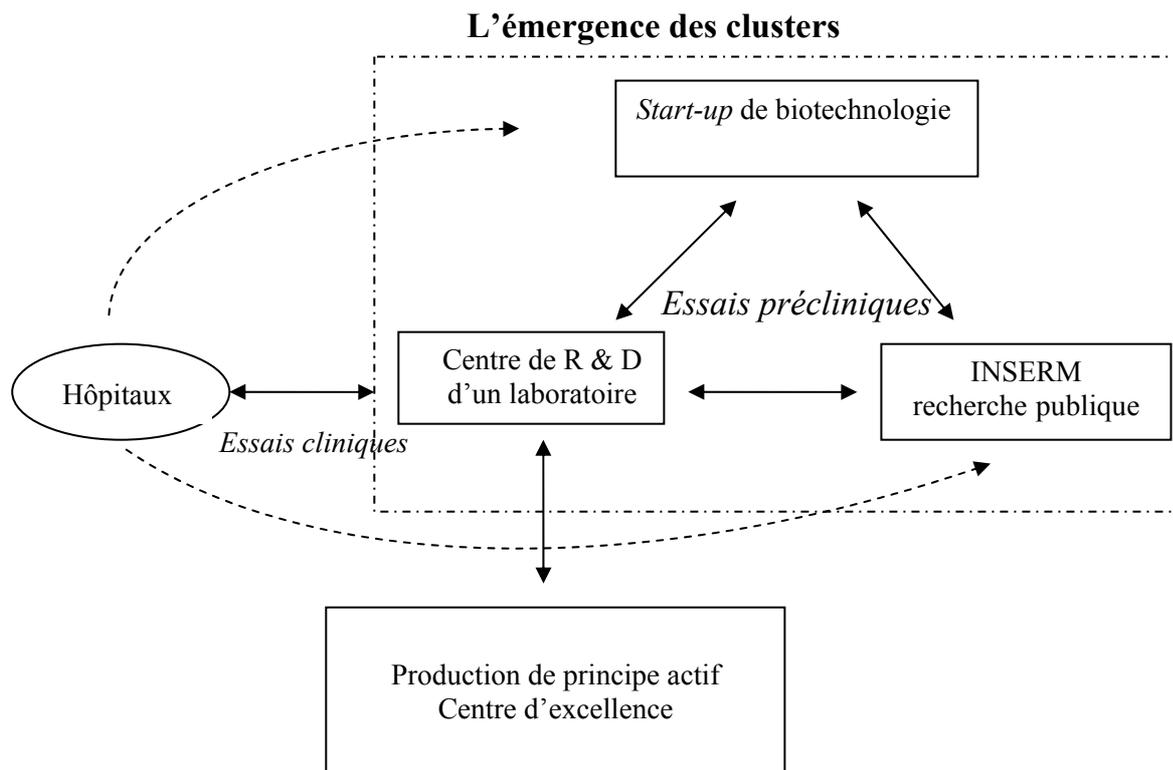
Dans le domaine des biotechnologies, on assiste dans de nombreux pays à l'émergence de clusters, des grappes ou réseaux d'acteurs travaillant en partenariats sur des sujets connexes et géographiquement proches. Ces pôles d'excellence sont actuellement en phase de concentration aux Etats-Unis et en Europe et celle-ci devrait se poursuivre.

Le Phénomène des Clusters de Biotechnologie



Autour du centre de recherche privé d'un groupe pharmaceutique, gravitent en amont les sociétés de biotechnologie et les centres de recherche publique. Le centre de recherche privé est souvent présenté comme un « chef d'orchestre ».

L'essor des start-up de biotechnologies dépend essentiellement d'aspects technologiques pour lesquels l'investissement en R&D de l'Etat est important. Un maillage des expertises et des programmes de recherche est indispensable au développement d'un *cluster*. Les alliances sont nombreuses entre la recherche publique et les start-up ainsi qu'entre la recherche publique et les big pharma.



Parce que la diffusion des savoirs dépend de la multiplication des échanges, ces trois acteurs ne peuvent être géographiquement trop éloignés. Une délocalisation (celle-ci est peut-être déjà en marche) des centres de recherches privés des entreprises pharmaceutiques ou des pôles de recherche académique aurait comme conséquence le départ des *start-up* de biotechnologies pour les suivre. Il serait ainsi particulièrement inefficace de privilégier une politique de soutien aux sociétés de biotechnologies sans se préoccuper du développement de pôle de compétence académique.

Pour les *start-up* de biotechnologies, la phase de développement des produits suppose des moyens financiers et commerciaux importants qui nécessitent une présence d'investisseurs et de capitaux-risques. Les big pharma jouent de plus en plus un rôle important à cette étape du développement. Ainsi, en l'absence de centre de recherche des big pharma, le risque est grand que les sociétés de biotechnologies, une fois leur maturité atteinte, partent par manque de financement et de moyens que seuls les centres de recherches des big pharma peuvent leur apporter.

Par ailleurs, il existe d'autres effets de réseaux. Les centres de recherche des laboratoires pharmaceutiques ou les sociétés de biotechnologies créent des synergies avec les hôpitaux pour assurer le développement de leurs produits et la mise en œuvre des essais cliniques. Le développement des nouvelles technologies et la personnalisation des médicaments devraient accentuer cet effet.

Enfin, il est fort probable que les centres de production de principe actif, appelés aussi centres d'excellence, soient de plus en plus proches des centres de recherche privés. Le concours des centres de recherche privés pour la mise au point des processus de fabrication des médicaments sera vraisemblablement nécessaire. Dans le cas le plus extrême, le passage d'une usine de fabrication chimique à une « usine biologique » nécessitera une maîtrise de nouveaux processus de fabrication que seuls les centres de recherche ayant développé le médicament pourront optimiser et contrôler.

3.8. Les premiers succès des biotechnologies sont déjà visibles

L'impact des biotechnologies commence à être visible. L'institut Curie a découvert des gènes associés à un risque élevé de cancer du sein, ce qui pourrait diagnostiquer plus précocement plus de 35 000 femmes atteintes chaque année. Les biotechnologies sont également à l'origine des tests de dépistage de la maladie de la « vache folle ».

Les chiffres des récentes homologations de la *Food and Drug Administration* montrent ainsi clairement la montée en puissance des médicaments issus des biotechnologies.

La part des médicaments issus des biotechnologies augmente fortement

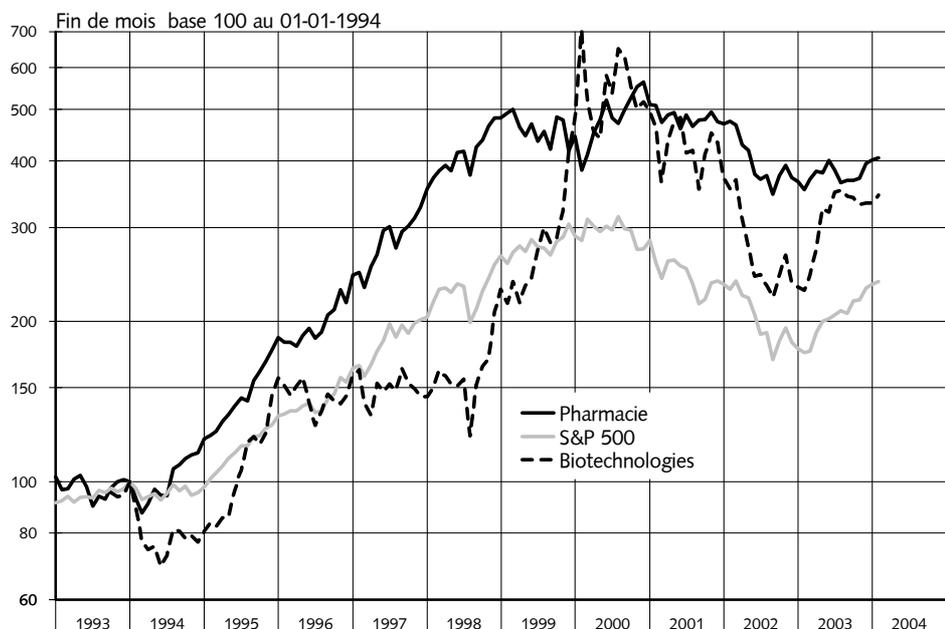
	1982	1990	1995	1998	2000	2002
Médicaments approuvés par la FDA	88	93	82	90	98	78
dont médicaments issus des biotechnologies	1	5	16	21	32	35

Source : BIO (*Biotechnology Industrial Organisation*) et FDA

Aux Etats-Unis, un cinquième des médicaments commercialisés sont issus des biotechnologies, environ 45 % des

nouveaux médicaments sont d'ores et déjà issus des biotechnologies et cette proportion devrait atteindre plus de 80 % d'ici une dizaine d'années.

Etats-Unis : indices boursiers : pharmacie et biotechnologies

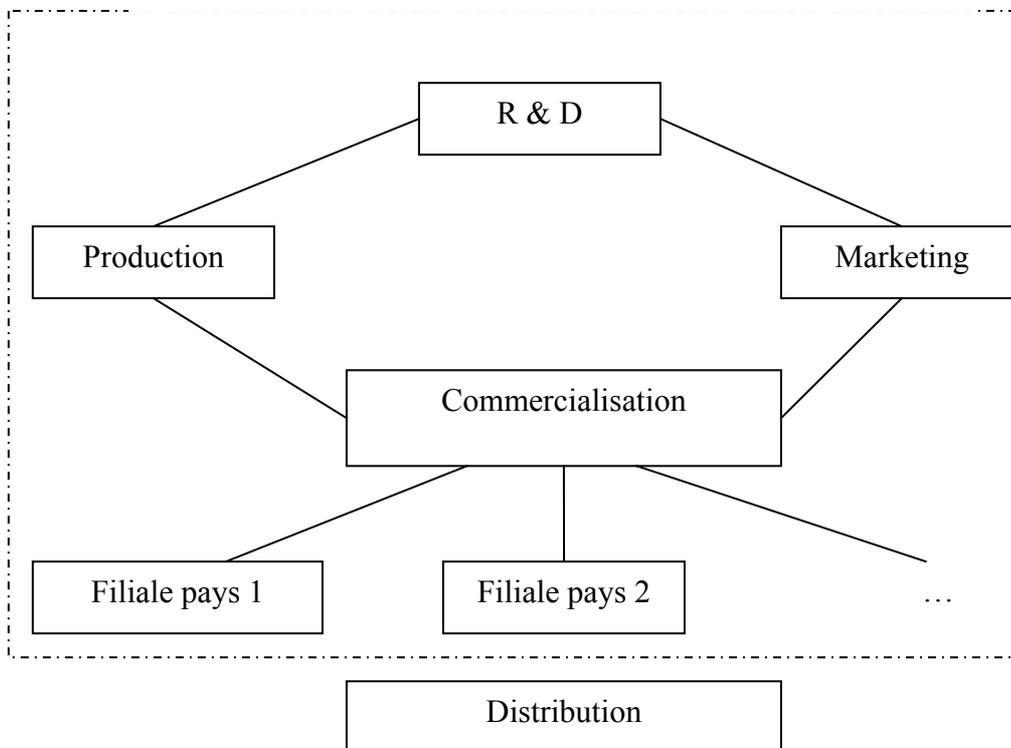


© REXECODE

Les bons résultats des biotechnologies se traduisent également dans les valorisations boursières. Les *start-up* de biotechnologie et les entreprises pharmaceutiques, qui elles aussi ont investi dans les biotechnologies, ont eu au cours des dix dernières années des performances nettement supérieures à celles des autres secteurs industriels (de 40 à 60 % aux Etats-Unis).

4. Le modèle économique de l'industrie du médicament

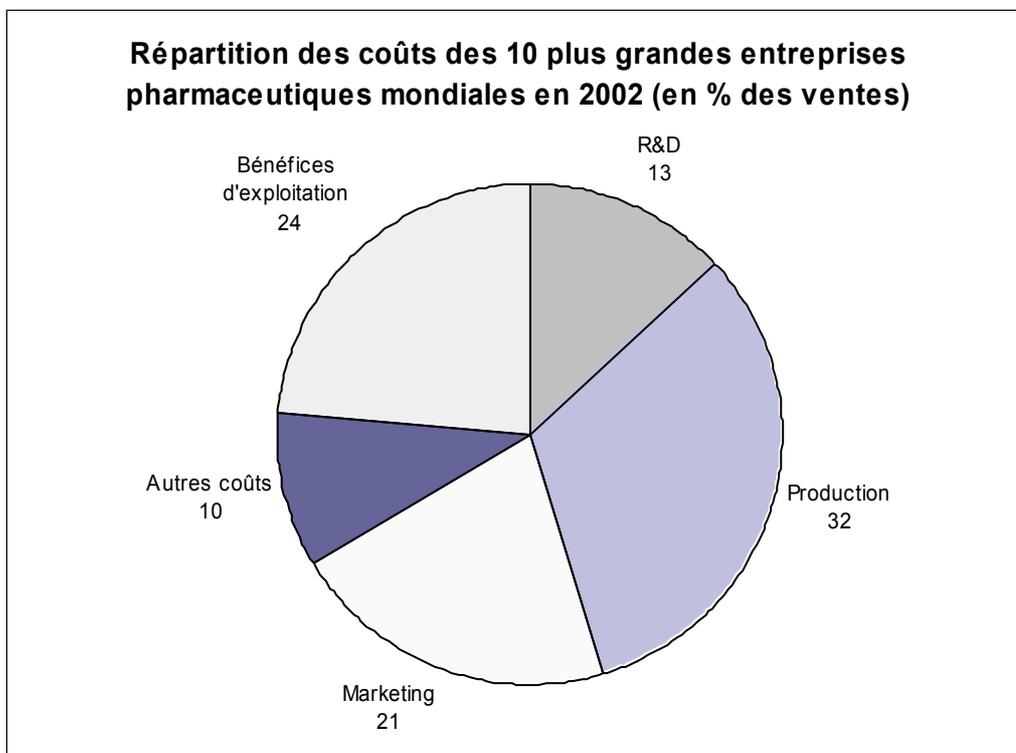
Une entreprise pharmaceutique globale



Nous avons décrit jusqu'ici le long processus de mise sur le marché d'un médicament, depuis la recherche jusqu'aux étapes administratives d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en passant par les différentes phases de développement clinique.

L'organisation d'une entreprise pharmaceutique est effectivement articulée autour de ces différentes phases. Comme dans d'autres secteurs d'activité, une entreprise pharmaceutique globale tend à maîtriser l'ensemble de la chaîne de valeur liée à la vente du médicament, à l'exception de sa distribution (laissée aux grossistes répartiteurs, pharmacies ou aux organismes privés gestionnaires des dépenses de maladie comme aux Etats-Unis). Cette chaîne d'intégration verticale comprend la conception du médicament, sa production, son marketing et sa commercialisation par des filiales nationales, seules à même de répondre à la persistance des disparités réglementaires.

Une entreprise pharmaceutique globale comprend en général plusieurs pôles bien distincts (R&D, production, marketing, commercialisation et distribution), dont les logiques de localisation sont très différentes. Ces pôles occupent des poids relatifs différents.



Evolution des coûts et des résultats d'exploitation des laboratoires pharmaceutiques
(en % des montants des ventes)

	1973	1980	1990	2002
R&D	10	10	14	13
Production	41	38	24	32
Marketing	17	17	24	21
Autres coûts	12	11	10	10
Bénéfices d'exploitation	21	25	28	24
Total	100	100	100	100

Source : D'après Hamdouch et Depret (2001), Rexecode pour 2002

D'après une analyse des rapports annuels des différents laboratoires, les dépenses de R&D représentent en moyenne 13 à 14 % du chiffre d'affaires (HT). Cette part a augmenté au cours des trente dernières années (elle représentait 10 % des ventes en 1973). Les coûts de production représentent 32 % du chiffre d'affaires, une proportion également en baisse depuis une trentaine d'année. Les

dépenses de marketing et de promotion dépassent 21 % du produit des ventes et sont en légère diminution depuis une dizaine d'années.

Pour les dix premiers groupes mondiaux, les bénéfices d'exploitation représentent un peu moins du quart de leur chiffre d'affaires. Ces montants sont moindres pour l'ensemble du secteur du médicament. Ainsi, en France, selon l'enquête annuelle d'entreprise dans l'industrie, l'excédent brut d'exploitation des entreprises du médicament s'élevait en 2001 à 13 % du chiffre d'affaires.

La répartition de l'emploi reflète bien cette structure des coûts entre production, R&D et commercialisation. Selon le LEEM, l'emploi commercial représentait en 2001 32 % des 98 600 emplois de l'industrie française du médicament. La production représentait 37 % des effectifs et la R&D 14 %. Le poids des effectifs des familles transverses (finance, informatique, ressources humaines, secrétariat...) était de 17 %.

4.1. La commercialisation et la promotion des médicaments

La « promotion » comprend les frais de visite médicale (deux tiers des dépenses de promotion), les échantillons, les congrès, la publicité dans la presse médicale et les autres dépenses (publipostage, promotion dans les officines, télévision...) ainsi que la promotion à l'exportation.

En 2001, les dépenses de promotion ont représenté 2,1 milliards d'euros, soit 7,1 % du marché français du médicament (au prix sorti d'usine). Ce ratio est globalement en diminution depuis 1990.

Le marché du médicament est un marché mondialisé mais il existe peu d'effets d'échelle dans la fonction de promotion et de commercialisation. Ceci est l'une des caractéristiques de la publicité sur le marché du médicament, à l'opposé du secteur des TIC où Microsoft et IBM peuvent lancer des campagnes publicitaires mondiales, très peu différenciées localement.

Dépenses d'information médicale et publicité en 2001

(en % des dépenses de promotion France)

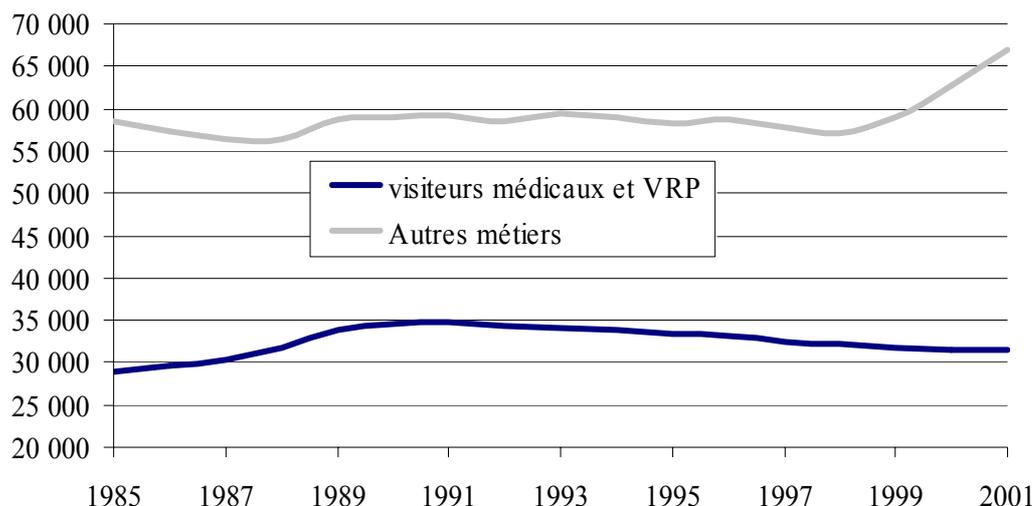
Information médicale	81,5
dont Visite médicale	69,6
dont Congrès	8,8
dont Echantillons	3,1
Publicité	18,5
dont Presse médicale	8,8
dont Autres frais	9,7
Dépenses de promotion France	100,0

Source : Leem

Une caractéristique du marché du médicament tient à ce que les fonctions de commercialisation ou de promotion sont situées à proximité de marchés nationaux et en proportion de leur taille.

L'industrie du médicament emploie 6,2 visiteurs médicaux pour 1 médecin en France. Les emplois commerciaux représentaient ainsi 33 % des effectifs en 1985 et 32 % en 2001 ; les effectifs ont légèrement augmenté en nombre (+ de 2 700 emplois en plus) sur cette même période (soit le quart des créations d'emploi du secteur sur cette période). Toutefois, depuis une dizaine d'années, cette proportion tend à diminuer.

Répartition de l'emploi pharmaceutique en France



Cette proximité des visiteurs médicaux des professionnels de santé a plusieurs raisons. D'une part, en raison des disparités réglementaires persistantes, il n'existe pas en Europe de marché

unique du médicament qui serait susceptible d'entraîner des gains d'échelle dans la promotion. Une politique commerciale reste essentiellement nationale. De surcroît, en Europe, la promotion de médicaments d'ordonnance auprès du public est interdite. Sans l'aide d'un réseau commercial important pour les médicaments prescrits par les généralistes, une molécule n'a donc aucune chance de générer un chiffre d'affaires important.

Par sa nature, la commercialisation de médicaments est donc une activité où les gains de productivité sont faibles. Elle exerce peu de rôle sur la croissance économique (une augmentation du nombre de visiteurs commerciaux situés sur le territoire français n'a d'effet que sur la croissance du marché français du médicament et pas ou peu sur la croissance globale de l'activité du médicament).

Plusieurs laboratoires étrangers ont adopté en France une stratégie de « comptoirs de vente », c'est-à-dire qu'ils emploient quasi exclusivement des visiteurs médicaux et ne possèdent ni sites de R&D, ni de production.

Lorsque un (petit) laboratoire a mis au point un médicament, mais ne dispose pas de forces de ventes sur un territoire, il peut mettre en œuvre des accords de commercialisation avec un leader pharmaceutique (accord de licence). Pour les groupes leaders, c'est une opportunité de compléter leur portefeuille de produits.

4.2. La production de médicaments : un héritage de la production chimique ou de la pharmacie d'officine

4.2.1 Processus de fabrication d'un médicament

La molécule, chimique ou biochimique, se caractérise par sa formule chimique et sa pureté. Le médicament, quant à lui, se définit comme un matériau, présentant une activité dosée, modulée, et réalisée dans des conditions agréées. Il est composé de divers éléments qui interviennent lors des différentes étapes de sa conception industrielle :

- les principes actifs, l'« essence » du médicament,

- les excipients et adjuvants : mélanges d'éléments « inactifs » destinés à faciliter la préparation et à permettre l'emploi du médicament,
- les matières de base utilisées pour le conditionnement (verre, carton,...).

Le processus de fabrication d'un médicament se décompose en deux phases distinctes²² : la phase de production du principe actif et la galénique qui détermine et le mode d'administration et le conditionnement du principe actif.

Dans toutes ces phases de la production de médicaments, les aspects sanitaires sont primordiaux. A chaque étape, sont imposées des normes très sévères de qualité. Les contrôles de qualité portent sur la matière première, le produit en cours de fabrication, le produit fini, y compris les éléments de conditionnement. Il en résulte un coût de la qualité légèrement plus élevé que la norme qui existe dans les industries qui produisent des biens de consommation. L'un des effets d'un contrôle serré de la qualité est d'encourager la fabrication de lots de grande taille, chaque lot exigeant des épreuves, la prise d'échantillons et la tenue de dossiers.

Le principe actif

Actuellement, la transformation de la molécule en principe actif est réalisée par les chimistes (molécule chimique). L'enchaînement des opérations comprend la cristallisation, la filtration, le séchage, puis le conditionnement dans un polyvalent.

Comme nous l'avons vu, il est probable que des processus des biotechnologies s'y substituent progressivement (« usines biologiques »). Selon les estimations les plus récentes, le coût d'une usine de fabrication de produits biologiques semble plus élevé que celui des usines de fabrication des molécules chimiques et serait de l'ordre de trente fois supérieur.

²² Ces étapes ne sont pas systématiquement distinctes, notamment lorsque l'état thermodynamique du principe actif induit des propriétés irréversibles (donc irrattrapables dans le procédé galénique et de conditionnement). On parle alors de co-finition.

La galénique pure

Le principe actif est incorporé dans différents produits appelés excipients, permettant son absorption et son utilisation dans l'organisme par diverses voies : orale, parentérale, muqueuse, cutanées et transcutanées. Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament. Sans excipient, pas de médicament. L'art de la mise en forme médicamenteuse, c'est la galénique. Les excipients sont donc des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments censés avoir une innocuité parfaite et stabiliser un principe actif (conservation). Les excipient solubilisent également les principes actifs (par ex. substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion), permettent une dissolution correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif), lui donnent une forme (gélule, suppositoire, gel, gouttes, liquide, etc.) en rapport avec le mode d'administration, améliorent son goût... De nouveaux développements de la galénique sont apparus récemment : patch, formules retard, pédiatrique, flash, implants, ...

Exemple : l'Aspirine du Rhône® est un médicament dont le principe actif est l'acide acétylsalicylique et dont les excipients sont l'amidon de blé et/ou la silice colloïdale.

Le conditionnement

Le conditionnement constitue un élément fondamental du médicament, de par ses fonctions de protection du médicament et d'information au consommateur. L'industrie des articles de conditionnement fait appel à de nombreux matériaux (verre, papier, carton, matières plastiques).

4.2.2. Les facteurs de compétitivité d'une usine pharmaceutique

Les facteurs clés qui jettent les bases de la compétitivité manufacturière dans le secteur pharmaceutique pour une usine précise donnée, sont :

- taille de l'usine pour les économies d'échelle,
- nature et variété du portefeuille de produits,

- proximité d'un important marché,
- étendue de la transformation contribuant à la valeur ajoutée (une faible valeur ajoutée limite les possibilités de réduction globale du coût de revient, les frais généraux fixes étant répartis sur une base plus étroite),
- technologie des procédés,
- la qualité et le coût des infrastructures de services (eau, électricité).

Ces caractéristiques, qui définissent la fonction de coût d'une usine, permettent de distinguer les usines de principe actif (chimie fine), appelés aussi « centres d'excellence » et les usines de conditionnement (et de galénique).

Les centres d'excellence

Compte tenu des coûts importants que représentent les investissements et le recrutement d'une main-d'œuvre qualifiée, les usines de fabrication de principes actifs récents (non génériquables) ont de forts rendements d'échelle. Ceux-ci peuvent être tels que les usines ont naturellement une envergure internationale. Pour ces usines, peu importe la proximité d'un important marché étant donné que les coûts de transport du principe actif sont faibles par rapport au coût de production. L'usine de fabrication mondiale du Lovenox[®] peut être installée en France et servir également le marché américain (à condition qu'elle respecte les Bonnes Pratiques de Fabrication exigées par la FDA). Certaines personnes que nous avons interrogées ont indiqué qu'une seule de ces usines pouvait servir l'ensemble du marché mondial, mais que pour des raisons stratégiques d'indépendance, deux ou trois usines étaient installées dans le monde. Ces usines à fort potentiel produisent une gamme limitée de produits et l'essentiel de leur fabrication est destiné à l'exportation.

Ces usines sont équipées de technologies de procédés modernes et leurs délais d'exécution sont courts. Le respect de droit de propriété industriel est primordial (ces molécules sont protégées par des brevets) leur localisation se fait donc dans les Etats où celui-ci est respecté, ce qui exclut un certain nombre de pays émergents.

Jusqu'à aujourd'hui, la localisation de ces usines dépendait grandement du poids de l'histoire et notamment de la présence historique d'une industrie chimique ou des pharmacies d'officine. En France, ces sites ont souvent bénéficié d'aides publiques importantes pour leur développement initial.

Pour leur exploitation, la qualification des personnels est importante : biologistes, pharmaciens, chimistes, ingénieurs..., ce qui peut également être un facteur important de localisation.

Ces usines dégagent une très importante valeur ajoutée et la taxation des bénéfices peut jouer un important facteur de localisation. Le succès de l'Irlande au cours des dernières années s'explique largement par son statut fiscal favorable sur l'imposition des bénéfices ainsi que des aides à l'investissement dont ont pu bénéficier les entreprises qui s'y sont installées.

Par ailleurs, comme pour les autres établissements de chimie fine, la réglementation en matière d'environnement joue un rôle de plus en plus important sur les décisions de (re)localisation. Certains pays de l'Est, comme la Hongrie qui fut le pôle chimique du Comecon, bénéficient de ce fait d'avantages comparatifs non négligeables par rapport aux autres pays de l'Union européenne.

Les usines de conditionnement

A l'opposé, les usines de conditionnement fabriquent en général des lots relativement petits de produits extrêmement variés, utilisent des technologies conventionnelles, dégagent une faible valeur ajoutée et sont intensives en main d'œuvre. Ces usines sont six à huit fois plus petites que les usines d'envergure internationale fabriquant les principes actifs.

Revenus et coûts d'une usine pharmaceutique de taille moyenne
(120 personnes, en millions de \$)

Ventes (a)	19,9
Coûts (b)	19,6
dont coûts des matières premières	10,0
dont coûts salariaux	6,8
dont transports	0,5
dont services (eau, électricité,..)	0,2
dont charges financières	1,4
dont impôts à la production	0,3
Profit avant impôt (c)=(a)-(b)	0,8
Impôt sur les bénéfices (d) taux d'imposition effectif (%)	0,6
Profit après impôt (e)= (c)-(d)	0,3

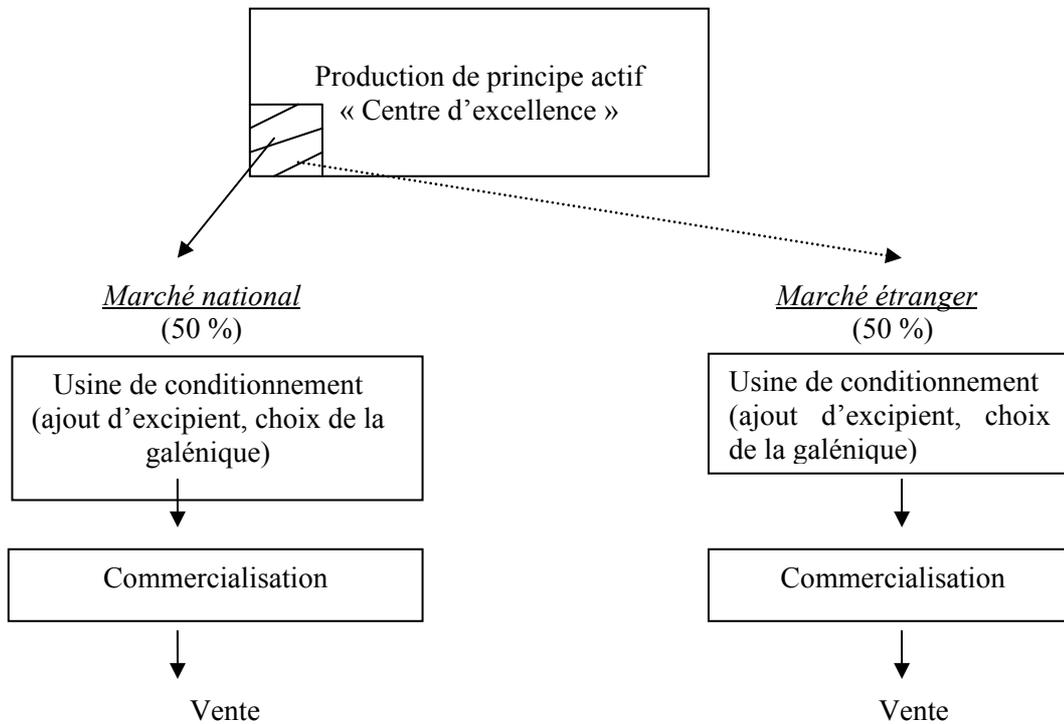
*D'après KPMG, The CEO's Guide To International Business Costs,
G7 - 2004 Edition KPM*

Pour ces usines de taille moyenne, le coût des matières premières (dont le principe actif) représente environ 50 % des coûts de production, celui de la main d'œuvre 34 % des coûts totaux. Les coûts de transport représentent 2,4 % de leurs coûts.

Le fait de produire en quantités relativement petites permet à ces usines de desservir le marché national et de saisir rapidement les occasions d'affaires qui se présentent dans d'autres pays, pourvu qu'elles puissent obtenir l'autorisation d'exporter. La proximité des clients finaux joue un rôle clé. La France comporte de nombreux établissements de ce type, destinés à servir l'important marché national.

Toutefois, ces usines peuvent se situer dans les pays émergents, à condition de ne pas être trop éloignées des marchés finaux. Pour desservir les marchés européens, les pays du Maghreb et de l'Europe de l'Est constituent des zones de localisation potentielles. D'après les entretiens que nous avons conduits, d'autres zones géographiques (Inde, Asie du Sud-Est) semblent aujourd'hui trop éloignées du marché européen pour le desservir directement.

La localisation des centres de production.
Les « centres d'excellence » et les usines de conditionnement



La production de génériques

La production de génériques représente 10 % du marché mondial et cette part devrait doubler d'ici cinq ans. La production de génériques est particulière et conjugue à la fois des processus de production capitalistique (la production du principe actif du générique) et intensif en main d'œuvre (le conditionnement). Au total, ces processus de production demeurent intensifs en main d'œuvre et la concurrence se fait par les coûts. Contrairement au conditionnement de principes actifs non génériquables, les génériques peuvent être produits et conditionnés à grande échelle et la distance des marchés à servir joue moins. Des pays comme l'Inde sont alors susceptibles d'approvisionner directement les marchés américains et européens.

4.2.3. Une tendance à la concentration de la production des principes actifs

Une des conséquences de l'organisation de la production du médicament est que la concentration mondiale des sites de production de « principes actifs » est grande et que celle-ci s'accroît. Cette concentration des sites de production des principes actifs se traduit par un accroissement très significatif des échanges mondiaux.

Ainsi, les échanges de médicaments représentaient 24 % de la production mondiale en 1980 et 54 % en 2000. La France n'a pas échappé à ce phénomène. Les exportations de médicaments y représentaient 18 % de la production en 1980 et ce taux atteint plus de 50 % en 2001. Le marché national constitue un débouché important de la production nationale mais cette part ne cesse de décroître. Compte tenu des perspectives de croissance du marché mondial du médicament, il y a là des opportunités à saisir. Un pays qui dispose sur son territoire d'une production importante, notamment celle à forte valeur ajoutée provenant des « centres d'excellence » bénéficiera d'une source de croissance importante.

*

*

*

5. Conclusion de la deuxième partie : une redistribution des paramètres de la compétitivité est en cours dans l'industrie du médicament

Avant d'apprécier l'attractivité du territoire pour l'industrie du médicament, objet de la troisième partie, il convient de tirer les enseignements de notre analyse de l'économie industrielle du médicament. Le tableau suivant présente une synthèse des paramètres d'attractivité aux différents niveaux de l'industrie du médicament.

Les facteurs des avantages concurrentiels le long de la chaîne du médicament

Phases	Facteurs d'attractivité du territoire
1. Découverte (recherche)	L'existence de clusters Niveau et proximité de la recherche publique Vitalité des sociétés de biotechs (transfert technologique, financement public et privé) Pôle de multicompetences (bioinformatique, génétique,...)
2. Développement	Rapidité des procédures administratives d'essais cliniques Coût et rapidité du recrutement de patients et d'investigateurs Qualité du système hospitalier Taille du marché national Rapidité de l'autorisation de mise sur le marché et de la décision du taux de remboursement
3. Production	Production du principe actif (usines d'excellence) Respect de la propriété industrielle Qualité de la main d'œuvre et des infrastructures Réglementation environnementale Taxation des bénéfices Rapidité de l'autorisation de mise sur le marché et du remboursement
4. Production finale et Conditionnement	Coûts de la main d'œuvre Proximité des grands marchés (réactivité à la demande)
5. Commercialisation et promotion	Localisation des soins aux patients Capacité du système de santé à l'exploitation des nouveaux médicaments
6. Facteurs transversaux	Régulation du système de santé Prévisibilité de la fiscalité spécifique au médicament Facteurs généraux de compétitivité des entreprises

La chaîne du médicament comporte plusieurs maillons que l'on regroupera en cinq principaux, la découverte du médicament (la recherche), le développement, la production du principe actif, la production finale et le conditionnement et la commercialisation.

Les facteurs de compétitivité sont différents pour chacune des étapes et doivent être analysés de façon distincte. De façon générale, on peut avancer l'idée que les premiers maillons (recherche et développement) relèvent plutôt d'avantages concurrentiels par la différenciation, les derniers (production finale et conditionnement) sont plus sensibles aux avantages concurrentiels par les coûts. Mais il convient d'être plus précis.

Du point de vue de l'industrie du médicament, nous avons distingué plusieurs phases dans cette deuxième partie : la recherche, le développement, la production de principe actif, la production finale et le conditionnement, la commercialisation et la promotion. Chacune de ces phases obéit à une logique de localisation qui lui est propre. A chaque phase, ses facteurs d'attractivité et ses modes de concurrence. Il est probable que les groupes mondialisés développeront chacun de ces segments là où les conditions seront les plus avantageuses pour eux.

On ne peut ainsi exclure qu'un groupe développe ses recherches dans le New Jersey, effectue une grande partie de ses essais cliniques en Pologne, produise son principe actif en France et conditionne son médicament en Tunisie et ce, pour des ventes sur l'ensemble des marchés européens.

En ce qui concerne la recherche, notre étude a rappelé que le médicament, produit très intensif en R&D, se concevait de plus en plus au sein de clusters, ces grappes où travaillent des équipes de recherches publiques, des start-up de biotechnologies et des équipes de recherche des laboratoires pharmaceutiques. D'un point de vue technologique, la qualité du maillage d'expertises et de compétences est primordiale, ce qui suppose un niveau élevé et une proximité de la recherche publique. Le tissu des start-up, qui facilitent le transfert technologique, doit aussi être dynamique, ce qui suppose l'accès à un financement risqué, qu'il soit public ou privé (capital-risque). En matière de cluster, les effets d'agglomération jouent et ont des effets cumulatifs. Une fois qu'un pôle est formé, il attire de nouveaux projets, de nouvelles entreprises se créent. Et il devient alors très difficile de créer un nouveau pôle ex nihilo.

La phase de développement, qui consiste dans la réalisation des essais cliniques, dépend d'autres facteurs. Des expérimentations doivent être conduites rapidement sur un grand nombre de patients. Il faut en premier lieu que les procédures d'autorisation administrative d'essais cliniques soient rapides. Ensuite, le recrutement des patients et des médecins investigateurs doit s'effectuer rapidement et aux coûts les plus faibles. Cela suppose que les structures hospitalières soient sensibles et ouvertes à ces essais, voire incitées à les mener. Nombreux sont ceux qui jugent que cette dépendance vis-à-vis des structures hospitalières va s'amplifier avec l'arrivée des médicaments issus des biotechnologies. Si les nouveaux médicaments sont personnalisés, ont une plus grande « valeur ajoutée », mais que cela nécessite une meilleure connaissance des patients (tests ADN par exemple), alors la qualité du système hospitalier sera cruciale pour l'administration des soins et des traitements et elle sera aussi cruciale pour la réalisation des essais cliniques. Il n'est ainsi pas exclu que l'on assiste à l'émergence de plateformes techniques spécialisées dans une pathologie et au sein de laquelle s'effectueraient les soins et les essais cliniques.

En matière de localisation des essais cliniques, d'autres facteurs jouent aussi. Les laboratoires auront toujours intérêt à localiser une partie de leurs essais cliniques sur leurs principaux marchés, tout simplement parce que ces essais ont également une fonction de pré-marketing en direction des professions médicales. Que des médecins locaux aient pu juger par eux-mêmes de l'efficacité des traitements est toujours positif dans l'optique de la commercialisation. Cette corrélation positive entre essais cliniques et taille du marché national peut cependant être contrebalancée si l'autorisation de mise sur le marché et/ou la décision de fixation du prix et du remboursement est longue à venir.

Dans le domaine de la production, on distingue en général deux phases : la production du principe actif (l'essence du médicament) et la finalisation du médicament, étape qui comporte à la fois la galénique (le choix de la forme d'administration du médicament) et son conditionnement. Les facteurs de localisation diffèrent selon ces deux segments.

La production de principe actif se réalise en général dans une usine de chimie fine. Ces usines mettent en jeu des processus de fabrication moderne, ce qui demande d'importants investissements et exige une main d'œuvre et des infrastructures de qualité. Une réglementation environnementale moins contraignante constitue également un facteur d'attractivité, ce qui peut expliquer l'attrait de certains groupes à installer dans les pays de l'Est. Les molécules produites sont protégées par un brevet pendant dix à quinze ans. Pour les entreprises titulaires de ces brevets, la localisation de la production doit impérativement se faire dans un pays où la propriété industrielle est respectée, ce qui exclut un grand nombre de pays émergents. Ces usines dégagent une importante valeur ajoutée, les bénéfices sont importants, si bien que la localisation va dépendre de l'imposition des bénéfices. L'émergence de l'Irlande dans le paysage de l'industrie du médicament, en moins de dix ans, tient notamment à une imposition très faible des bénéfices.

La production finale (galénique) et le conditionnement des médicaments sont quant à eux des activités intensives en main d'œuvre. Les coûts de la main d'œuvre sont donc déterminants, ce qui explique le développement d'usines pharmaceutiques dans les pays du Maghreb et d'Europe de l'Est. Lorsqu'ils ne sont pas génériquables, leur production par petits lots doit être cependant très réactive à la demande, ce qui exclut une localisation à grande distance des marchés à servir (une localisation en Inde pour desservir le marché européen semble difficile). Lorsqu'ils sont génériquables et susceptibles d'être produits à grande échelle, la barrière de la distance diminue et la production de génériques peut alors se déplacer dans des pays d'Asie comme l'Inde et desservir directement les grands marchés (Etats-Unis, Europe).

La commercialisation et la promotion des médicaments sont des fonctions locales dont la taille est proportionnelle à celle du marché local.

En dehors de ces facteurs de localisation spécifiques à ces différentes étapes du cycle du médicament, d'autres facteurs, plus transversaux, jouent. Il en est ainsi des facteurs généraux de

compétitivité des entreprises qui seront examinées dans la troisième partie.

Au cours des entretiens que nous avons conduits, il a été indiqué à plusieurs reprises que la prévisibilité de la fiscalité spécifique au médicament était un facteur déterminant des stratégies des entreprises. Il apparaît souvent difficile aux dirigeants des filiales françaises de défendre de nouveaux investissements en France, lorsque les résultats qu'ils avaient auparavant annoncés à leur maison mère sont réduits fortement du fait d'un changement récent de la fiscalité (notamment sur les taxes sur la promotion). L'engagement pluri-annuel des pouvoirs publics serait une avancée majeure pour l'industrie du médicament.

Enfin, dès lors que le marché est largement domestique, ce qui est le cas de la France, le rôle de l'Etat et de la régulation du système de santé est crucial. C'est à l'Etat qu'il revient de définir les règles générales de la consommation de médicament mais aussi de créer les conditions favorables à une industrie forte, innovatrice et compétitive.

C'est à la lumière de l'ensemble de ces observations qu'il convient maintenant d'analyser l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament et les orientations pour la préserver ou mieux encore la renforcer.

Troisième partie

Renforcer l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament

Dans les parties précédentes nous avons examiné le positionnement de l'industrie du médicament par rapport à la croissance économique globale. L'industrie du médicament génère un courant de recherche important, fait appel à une main-d'œuvre hautement qualifiée et surtout répond à un marché mondial en forte expansion. La France a acquis dans un certain contexte une position favorable qui constitue un atout pour la croissance économique. Mais le contexte a changé. Le modèle économique de l'industrie pharmaceutique est en plein bouleversement. Les Etats-Unis augmentent leur avance sur l'Europe et pour la production finale de médicament, l'intensité de la concurrence par les coûts menace les sites de production installés sur notre territoire.

La deuxième partie a présenté les caractéristiques particulières de l'industrie du médicament. Elle montre notamment que la chaîne du médicament peut être décomposée en différents maillons et que les paramètres de la compétitivité ne sont pas nécessairement les mêmes à chacune des étapes du processus de production.

Cette dernière partie s'efforce d'apprécier la situation actuelle, les risques qu'elle présente et les orientations générales pour maintenir ou renforcer l'attractivité du territoire français pour l'industrie du médicament.

1. Les deux faces de la mondialisation

La mondialisation a deux conséquences différentes pour des nations comme la nôtre. D'une part avec l'émergence de nouveaux acteurs mondiaux, elle entraîne une concurrence plus forte par les coûts. D'autre part, elle entraîne une concurrence nouvelle pour le développement d'activités fondées sur la connaissance qui nécessitent d'intenses efforts de recherche et développement et impliquent une forte différenciation des produits et un rythme élevé d'innovation.

Ces deux faces de la mondialisation ont été mises en exergue par Michael Porter en 1990 dans son ouvrage *L'avantage concurrentiel des nations*. Dans cet ouvrage, Porter cherche à étudier le rôle joué par l'environnement économique, institutionnel et politique d'une nation dans la compétitivité mondiale de ses entreprises. Il a longuement identifié les paramètres nationaux qui favorisent un avantage concurrentiel dans une activité donnée. La distinction entre deux grands types d'avantages concurrentiels, les avantages fondés sur les coûts et les avantages fondés sur la différenciation est désormais classique.

Un avantage par les coûts signifie que les entreprises d'un secteur réussissent à concevoir, produire et commercialiser leurs produits à un prix de revient plus faible que leurs concurrentes sur le marché mondial. L'avantage par la différenciation est la capacité à fournir un produit supérieur aux autres en termes de qualité et de caractéristiques particulières.

Le risque pour l'industrie du médicament dans les pays développés, notamment pour la France, serait de perdre sur le terrain de la compétitivité par les coûts et en même temps de se faire distancer par d'autres pays développés plus avancés sur le terrain de la compétitivité par la différenciation.

La mondialisation entraîne une concurrence plus forte par les coûts. La conséquence est la « délocalisation » ou localisation directe dans d'autres pays d'industries ne nécessitant qu'une qualification faible ou moyenne et depuis peu, de certains services grâce au développement des technologies de l'information.

Entre pays développés et pays émergents, une spécialisation de type ricardien continue à prévaloir dans les échanges internationaux. Les pays développés, où le niveau des rémunérations est le plus élevé, tendent à se spécialiser dans les activités à plus forte valeur ajoutée (c'est-à-dire celles qui requièrent le moins de main-d'œuvre), alors que les pays émergents se spécialisent plutôt sur les activités intensives en facteur travail.

La logique de la spécialisation internationale repose sur un schéma bien connu. Au fur et à mesure qu'un pays se développe, il accumule du capital, ce qui réduit le coût de ce dernier relativement au coût d'une heure de travail. Les gains de productivité découlant de l'accroissement du capital permettent une élévation des rémunérations, qui conduit progressivement à délaisser les activités les plus intensives en facteur travail. Depuis les années soixante, la France a dû s'adapter souvent douloureusement à ces changements permanents. La spécialisation internationale n'est jamais un avantage acquis.

Certaines industries anciennes ou « traditionnelles » maintiennent néanmoins leurs implantations si la part de main-d'œuvre dans le processus de production y est faible (notamment lorsque le poids des consommations intermédiaires est élevé). Des industries comme l'automobile, la chimie fine mais aussi la production des principes actifs dans l'industrie du médicament appartiennent à cette catégorie et sont relativement moins concernées par la concurrence par les coûts.

La spécialisation n'est d'ailleurs pas nécessairement intersectorielle, elle peut être aussi intra-sectorielle, c'est-à-dire entre les segments de production de chaque secteur. Par exemple, la production de composants électroniques standards était concentrée il y a peu dans les pays émergents d'Asie dits de la deuxième génération (Philippines, Malaisie), alors que les activités de recherche-développement de l'industrie électronique restent en grande partie localisées au Japon ou aux Etats-Unis.

Ce modèle de spécialisation intra-sectorielle commence à être à l'œuvre dans l'industrie du médicament. La conception et la

production des principes actifs est concentrée aux Etats-Unis, au Japon et dans quelques pays européens. Le conditionnement et la production de génériques tendent à se déplacer dans les pays émergents, pays du Maghreb, d'Europe de l'Est, Inde...et Chine.

D'autre part, la mondialisation entraîne une concurrence nouvelle pour le développement d'activités fondées sur la connaissance et le savoir. Un positionnement sur de telles activités permet de limiter les effets de la concurrence par les coûts. Aujourd'hui, cette concurrence tend à se porter vers les industries de haute technologie. Selon les travaux de l'OCDE, les pays comme la Suède, le Japon, les Etats-Unis, l'Irlande voire la Corée et le Royaume-Uni, sont des pays de haute technologie et ont renforcé leur compétitivité hors prix au cours des dernières années. La France et l'Allemagne sont des pays de moyenne-haute technologie. Les analyses statistiques montrent que les pays consacrant le plus de R & D dans l'industrie sont aussi ceux dont l'industrie exporte le plus de produit appartenant aux secteurs technologiques (voir le rapport du CAE de Lionel Fontagné et Michèle Debonneuil sur la compétitivité en 2003).

Outre qu'elles permettent d'éviter dans une certaine mesure une concurrence par les coûts, ces activités ont une grande puissance d'entraînement. Elles emploient des professionnels très qualifiés, qui constituent des talents rares au niveau international. C'est sur ces biens et services que les pays les plus développés disposent d'un avantage comparatif lié à leur capital humain, leur potentiel d'enseignement supérieur et de recherche et développement.

L'OCDE donne une définition des produits manufacturés de haute technologie et fournit un classement des produits manufacturés selon leur intensité technologique. La notion d'intensité technologique tient compte à la fois de l'effort technologique propre au secteur (mesuré par le ratio des dépenses de R & D sur la valeur ajoutée) et de la technologie incorporée dans les achats de biens intermédiaires et d'équipement. Quatre industries manufacturières figurent parmi les industries de haute technologie : l'industrie du médicament, la fabrication de matériel informatique, la fabrication de matériel de radio, de télévision et de communication. Pour être exhaustif, un

classement des industries où la compétitivité hors prix prédomine devrait probablement inclure des activités de « haute-moyenne technologie » comme l'automobile ou la chimie fine. Et bien sûr, incorporer des services qui eux aussi sont de plus en plus mondialisés (services informatiques, services financiers...).

L'industrie du médicament est donc une industrie de haute technologie et figure parmi les industries qui contribuent à l'amélioration de la compétitivité d'une nation par l'innovation et la qualité. Mais, comme toute industrie, elle est loin d'être indifférente au niveau des coûts de production et à l'ensemble des données d'environnement qui influencent la compétitivité.

2. La concurrence par les coûts et le risque de délocalisation

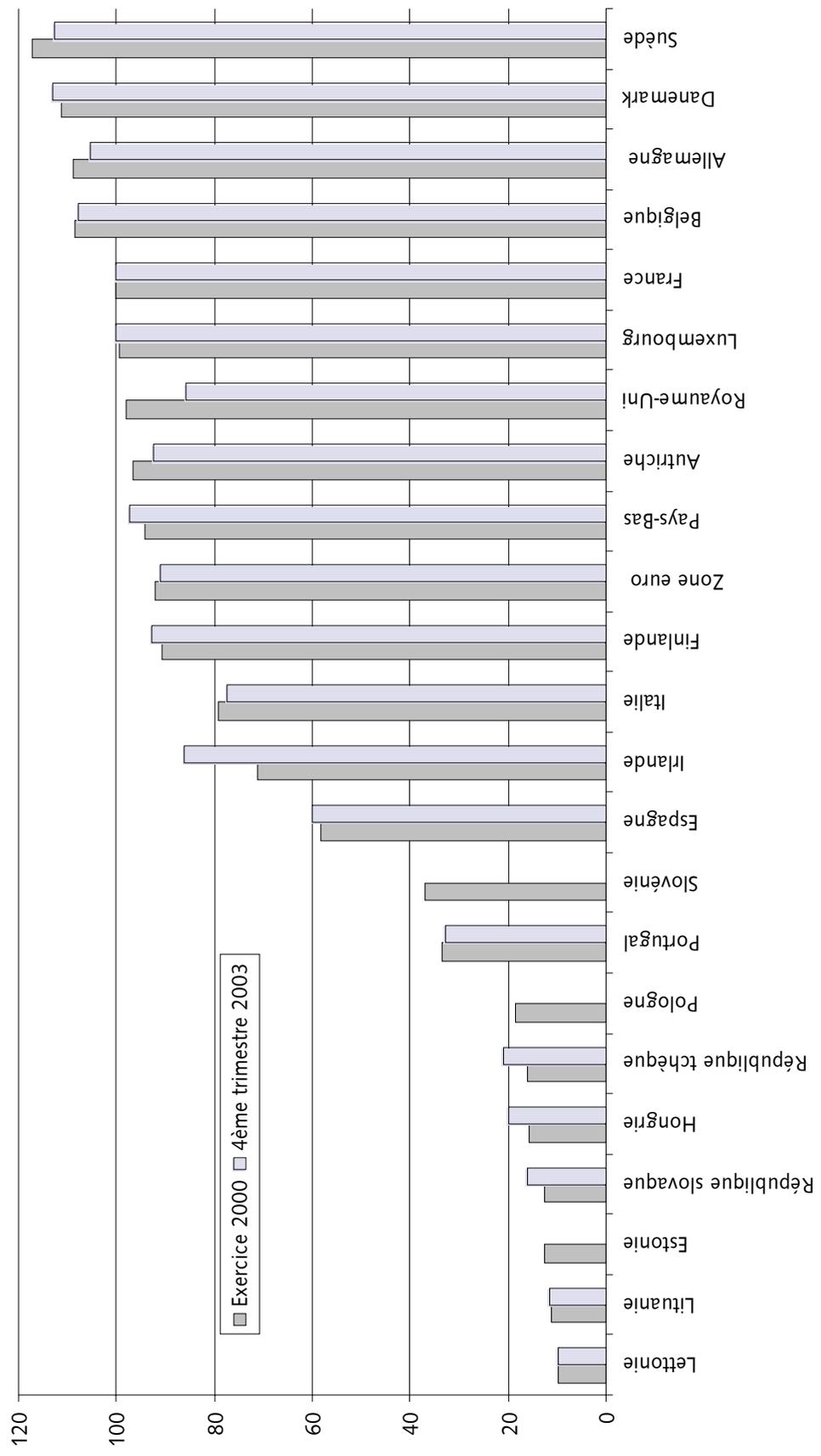
2.1. La concurrence par les coûts de main d'œuvre.

L'émergence de nouveaux compétiteurs sur la scène mondiale est un des nombreux défis auquel est confrontée l'économie française. En moins de dix ans, la « Triade » – c'est-à-dire les Etats-Unis, le Japon et l'Union européenne (UE à 15) – a perdu près de dix points de parts de marché mondial face aux pays que l'on qualifie aujourd'hui encore d'émergents. La France comme l'Union européenne sont particulièrement concernées. Il s'agit là d'une tendance lourde qui va se poursuivre. Pour faire face à cette concurrence, la France doit donc développer de nouveaux atouts.

Les comparaisons de coût horaires de main d'œuvre sont particulièrement défavorables à la France. A la fin de l'année 2003, la zone euro affichait les coûts horaires de main d'œuvre les plus élevés du monde. L'appréciation de l'euro contre l'ensemble des monnaies observée depuis avril 2002 a clairement érodé la compétitivité-coût de la France. Les coûts horaires de main d'œuvre dépassaient d'environ 30 % les coûts américains et japonais fin 2003.

Toutefois, l'euro n'est pas seul en cause. La compétitivité-coût de la France s'est aussi érodée par rapport à ses voisins européens.

**Coût horaire de la main d'œuvre - France = 100 Union Européenne et futurs entrants
(Ensemble des secteurs hors services non-marchands)**



Les coûts horaires correspondent aux coûts salariaux annuels divisés par le nombre d'heures travaillées dans l'année. Nos estimations sont fondées sur les résultats des dernières enquêtes quadriennales menées par Eurostat (enquêtes 2000) et sur les mesures trimestrielles que fait Eurostat des évolutions des coûts de main d'œuvre. Les coûts de main d'œuvre que nous suivons concernent tous les salariés de l'ensemble des secteurs hors services non marchands. Les données que nous exploitons ne permettent pas de réaliser des comparaisons portant exclusivement sur l'industrie pharmaceutique mais il y a tout lieu de penser que les hiérarchies que nous présentons seraient très proches. En effet, au sein de l'Union européenne, les charges (ou les allègements) spécifiques à des secteurs d'activité sont rares.

Fin 2003, le coût horaire de la main d'œuvre ressortait en France à 27,3 euros en moyenne. Il dépassait d'un peu moins de 10 % le coût moyen de la zone euro. En Europe, quatre pays ont des coûts supérieurs à ceux de la France. Il s'agit de l'Allemagne (28,8 euros), de la Belgique (29,4), de la Suède (30,8) et du Danemark (30,9). Tous les autres pays membres de l'Union européenne à quinze ont des coûts salariaux inférieurs à ceux de la France.

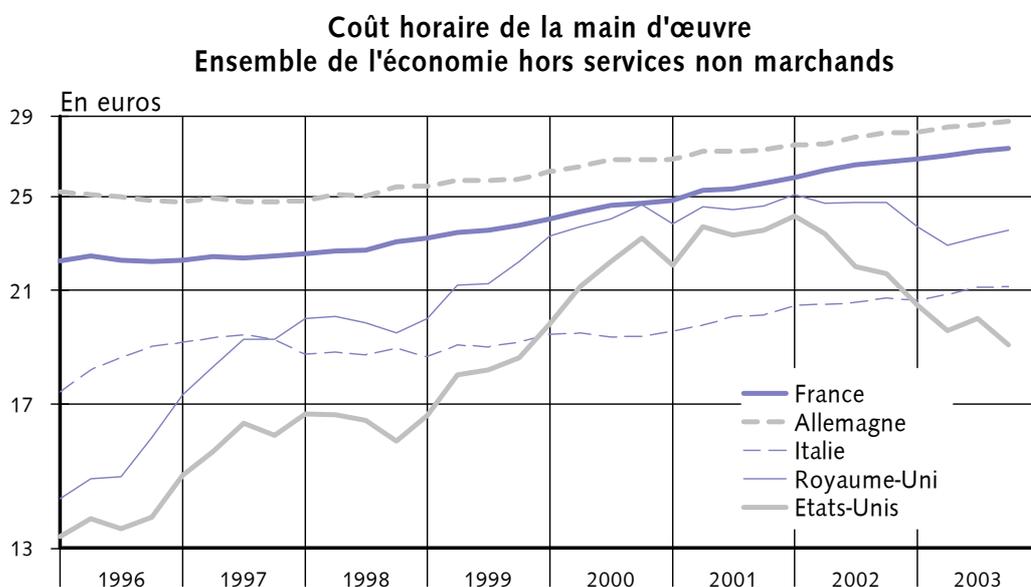
La dispersion des coûts est forte dans l'Union européenne à quinze et encore plus si l'on tient compte des futurs entrants. En prenant comme base le coût horaire de la main d'œuvre en France égal à 100, la dispersion au sein de l'Union européenne à quinze est grande. Elle va de 33 (Portugal) à 113 (Danemark et Suède).

A l'exception du Danemark, de la Finlande, des Pays-Bas et de l'Irlande, les coûts salariaux ont progressé plus vite en France qu'à l'étranger depuis l'année 2000. Les prochains relèvements du SMIC prolongeront cette tendance pénalisante en terme de compétitivité.

Cette érosion de la compétitivité coût de la France par rapport à ses partenaires de la zone euro se traduit par de moindres performances à l'exportation. La part des exportations de l'industrie manufacturière française (en valeur) dans les exportations européennes est revenue à 14,9 % en août 2003 contre 16,2 % en

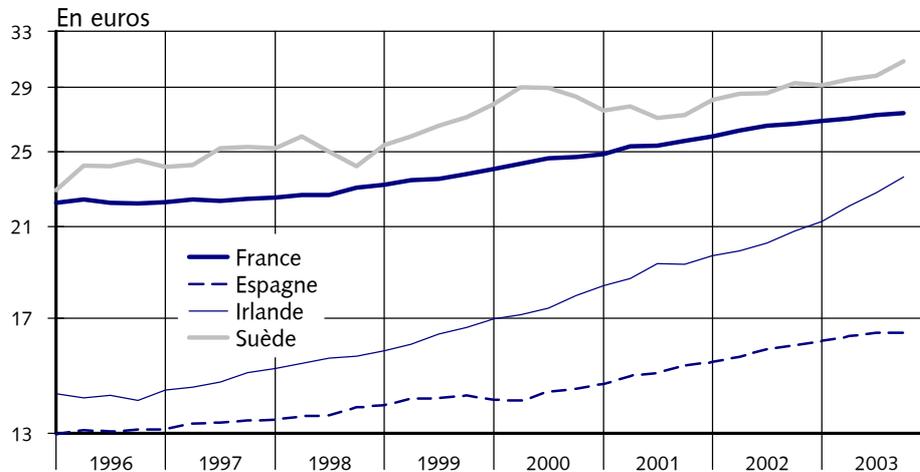
1999. Cette perte de parts de marché est significative. Si la part de marché des exportations françaises avait été stabilisée à son niveau de 1999, nos exportations auraient été d'un montant supérieur de 36 milliards d'euros (2,3 points de PIB) au montant effectivement réalisé en 2003.

La dispersion des coûts salariaux va encore s'accroître avec l'entrée des dix nouveaux pays. Au bas de l'échelle se trouve la Lettonie avec un coût horaire de la main d'œuvre qui ne dépasse pas 2,7 euros (moins de 10 % du coût français). Viennent ensuite la Lituanie avec un coût de 3,2 euros, puis la République slovaque (4,4 euros). La Hongrie avec un coût de 5,4 euros de l'heure et la République tchèque de 5,7 euros ont des coûts qui sont de l'ordre de 20 % du coût français. Au cours des dernières années, les coûts de main d'œuvre dans tous ces pays se sont rapprochés de la moyenne de la zone euro et de la France, mais le processus est lent de sorte qu'ils restent très bas.



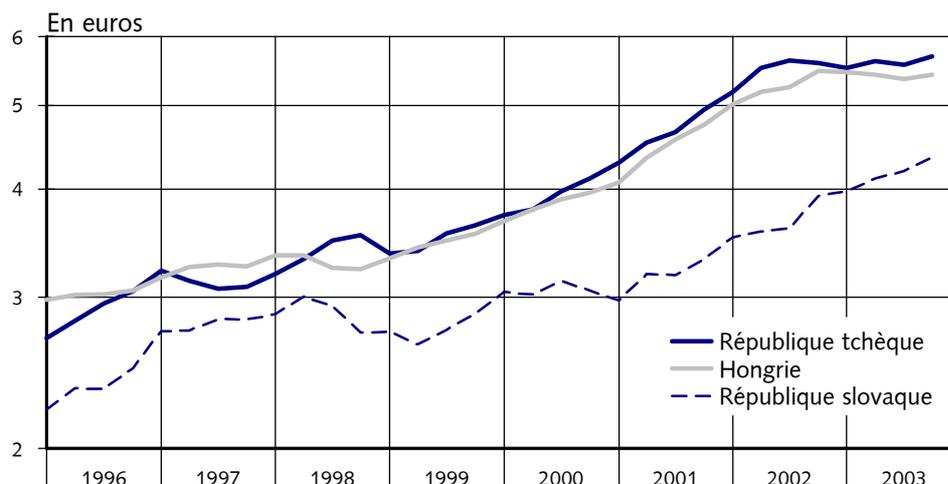
© REXECODE

**Coût horaire de la main d'œuvre
Ensemble de l'économie hors services non marchands**



© REXECODE

**Coût horaire de la main d'œuvre
Ensemble de l'économie hors services non marchands**



© REXECODE

Du point de vue de l'industrie du médicament, cette concurrence par les coûts du travail concerne principalement les sites de production finale (galénique et conditionnement des produits). Selon les statistiques de l'Unédic, il y aurait actuellement environ 750 établissements pharmaceutiques en France. Il est toujours difficile de procéder à une évaluation du nombre de sites industriels de production créant peu de « valeur ajoutée » et qui risquent de disparaître à l'horizon d'une dizaine d'années, en raison d'une probable externalisation de la production à des coûts de revient beaucoup plus

compétitifs. Les pays émergents produisent désormais des génériques et des produits « classiques » selon les normes internationales. A la lumière des entretiens que nous avons conduits, 10 à 15 % des sites pourraient être concernés. L'enjeu est donc important.

2.2. La fiscalité des personnes : la France en position délicate

La concurrence par les coûts de main œuvre concerne également les personnels très qualifiés. L'industrie pharmaceutique emploie du personnel très qualifié : biologistes chimistes, pharmaciens, médecins, ingénieurs. Ce recours aux (multi)compétences devrait encore s'accroître avec l'émergence des biotechnologies. Par exemple, la fabrication du Fuseon© nécessite d'ores et déjà des plateformes technologiques très sophistiquées.

En matière d'attraction des talents, ce qui compte avant tout, ce sont les taux marginaux réels de prélèvements sur les hauts revenus, c'est-à-dire le coût total supplémentaire payé par l'employeur pour augmenter de un euro le revenu disponible net du travailleur. Ce sujet est tabou en France alors que notre position est unique en Europe et ne peut pas être sans conséquences.

Les prélèvements marginaux maximaux

	Taux marginal maximal sur les revenus salariaux		Augmentation marginale du coût du travail par revenu net marginal*
	Impôt local et national	Cotisations effectives	
France	55	22	2,7
Finlande	55,6	4,7	2,4
Suède	56	5	2,4
Pays-Bas	52	5	2,2
Allemagne	48,5	5	2
Royaume-Uni	40	8,3	1,8
Etats-Unis	39,1	8	1,8

* : Ces chiffres signifient par exemple que pour verser 1 euro de revenu net de prélèvements (au-delà d'un seuil de l'ordre de 50 000 euros par an), le coût pour l'employeur augmente de 2,7 euros en France et de 1,8 euros au Royaume-Uni. Note : Les taux de cotisations sont obligatoires en France et en Finlande. Ils sont implicites et correspondent aux versements aux régimes privés de retraites dans les autres pays.

La France ne se distingue pas par une pression fiscale *stricto sensu* complètement atypique. La seule fiscalité (impôt sur le revenu des personnes physiques + contribution sociale généralisée + contribution pour le remboursement de la dette sociale) sur les revenus est relativement proche de la moyenne européenne jusqu'à 180 000 euros par an de revenu brut imposable pour un célibataire. Au-delà, l'existence de taux marginaux d'imposition élevés est pénalisante pour attirer et retenir en France des talents. Le taux maximal de l'impôt sur le revenu des personnes physiques est revenu à 49,6 en 2003. Si l'on y a ajouté la contribution sociale généralisée et la contribution pour le remboursement de la dette sociale, le taux marginal d'imposition maximal est d'environ 55 %. Ce taux est à rapprocher des taux existants dans les principaux pays développés. Le taux marginal maximal est de 52 % aux Pays-Bas, 48,5 % en Allemagne, 40 % au Royaume Uni, 39,1 % aux Etats-Unis. La Suède et la Finlande ont des taux marginaux supérieurs de l'ordre de 55 %. En termes des seuls taux marginaux fiscaux maximaux, la France est au-dessus de la moyenne européenne. Mais l'écart est bien supérieur si l'on compte avec les cotisations sociales.

Les régimes obligatoires de couverture sociale peuvent être plus ou moins étendus selon les pays. Dans de nombreux pays, ces régimes ne sont pas publics et obligatoires, mais représentent de fait des coûts « annexes » supportés par les entreprises, comme aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni. Ils doivent donc être pris en compte dans les comparaisons avec la France. Or, même en intégrant ces cotisations sociales implicites, il existe une véritable spécificité française. En effet, on observe que les cotisations sociales effectives en matière de santé et d'assurance chômage, qu'elles soient obligatoires ou implicites, sont ou bien forfaitaires (cas d'une mutuelle) ou bien proportionnelles au revenu, mais dans ce cas plafonnées. Ce n'est pas le cas en France. A l'étranger comme en France, seules les cotisations aux régimes de retraites (privés ou non) ont pour assiette l'ensemble des revenus et ne sont donc pas plafonnées (en moyenne 8 %). En France, le montant des cotisations sociales non plafonnées dépasse 23 %.

Au total, si l'on compare les prélèvements socio-fiscaux marginaux par rapport à la Finlande ou à la Suède, il y a un

différentiel de plus de 15 % en défaveur de la France. Pour les hauts revenus de rémunérations, pour octroyer à la marge 1 euro de revenu net de prélèvements, cela coûte à une entreprise britannique 1,8 euros contre 2,7 euros en France, soit un différentiel de 50 %. De tels taux sont totalement dissuasifs à des niveaux élevés de rémunérations (plus de 150 000 euros par an) et sont de nature à conduire à des phénomènes de délocalisation des talents dont les rémunérations sont évidemment les plus élevées. L'instauration d'un régime des « impatriés » s'inscrit dans cette logique d'attraction des talents mais elle ne fait que corriger marginalement un écart qui reste important.

2.3. La concurrence par l'imposition du capital et les aides à l'investissement

Concernant les entreprises et la taxation de leurs bénéficiaires, et indépendamment des questions posées par la taxe professionnelle, la situation française en matière d'impôt sur les sociétés (IS) est très mauvaise, et en réalité en bas du classement des pays européens. Même si la fiscalité n'est pas le déterminant principal de l'investissement direct (il y a aussi la localisation au sein du marché européen, les infrastructures, etc...), on sait aujourd'hui qu'elle joue un rôle, rôle qui est d'autant plus fort que les unités de production sont mobiles. Des écarts de fiscalité peuvent donc infléchir à la marge une décision de délocalisation et initier ainsi un phénomène cumulatif de concentration de l'activité dans ou hors du territoire national.

Au cours des dernières années, la France est allée à contresens des pays européens : elle est avec la Finlande, le seul pays européen dont le taux est supérieur en 2001 à celui de 1995. En outre, ce taux (35,43 % en 2003) reste significativement supérieur aux taux appliqués par certains de nos concurrents les plus directs (Allemagne et Royaume-Uni notamment). En Irlande, dont on rappelle que l'industrie du médicament a connu un développement spectaculaire, ce taux étant en 2001 en moyenne de 20 %, et de 10 % pour l'industrie du médicament.

Taux nominaux de l'impôt sur les sociétés ⁽¹⁾

	1986	1995	2001
Allemagne	56,0	45,0	25,0
Autriche	50,0	34,0	34,0
Belgique	45,0	39,0	39,0
Danemark	50,0	34,0	30,0
Espagne	35,0	35,0	35,0
Finlande	33,0	25,0	28,0
France	45,0	33,3	36,43
Grèce	49,0	40,0	40,0
Irlande	50,0	30,0	20,0
Irlande (IDA)		10,0	10,0
Italie	36,0	36,0	36,0
Luxembourg	40,0	33,0	30,0
Pays-Bas	42,0	35,0	35,0
Portugal	44,5	36,0	34,0
Royaume-Uni	35,0	33,0	30,0
Suède	52,0	28,0	28,0
Moyenne UE	44,2	35,1	32,1
Etats-Unis	46,0	35,0	35,0
Japon	50,0	47,5	46,4

(1) Impôts payés à l'Etat (gouvernement central dans les comptes nationaux)

(*) En Irlande, le taux national était de 20 % en 2001, mais de 10% pour les secteurs privilégiés par l'IDA.

Source: OCDE

Certes, les taux d'imposition légaux ne reflètent qu'imparfaitement les taux effectifs d'imposition qui intègrent différents effets d'assiettes. Mais lorsque ces effets sont pris en compte, on s'aperçoit que le handicap que représente pour la France le taux légal d'imposition des sociétés élevé n'est que partiellement compensé par des règles d'assiette. La concurrence fiscale passe donc d'abord par les taux légaux. Comme le mentionne le rapport du Conseil d'Analyse Economique sur *la compétitivité* (2003), une baisse du taux d'IS, permettant de revenir dans la fourchette européenne, doit être envisagée. Elle devrait pour cela s'inscrire dans la durée, impliquant un respect des engagements, car un investissement est décidé pour plusieurs années.

Dans l'industrie du médicament, l'imposition des bénéfices est un facteur particulièrement important pour la localisation des usines de production de principe actif, pour lesquelles l'excédent brut d'exploitation est élevé. Cela est d'autant plus vrai que des

concurrents très dynamiques comme le Royaume-Uni ou l'Irlande ont mis en place des politiques fiscales très favorables.

D'après de données de KPMG, les coûts salariaux d'une usine pharmaceutique de taille moyenne sont supérieurs en France à ce qu'ils sont au Royaume-Uni et l'écart se retrouve dans les comparaisons de profit avant impôt. Etant donné que la fiscalité des bénéficiers est supérieure en France à ce qu'elle est au Royaume-Uni, cet écart n'est pas réduit si l'on compare les profits après impôt.

Revenus et coûts d'une usine pharmaceutique de taille moyenne
(120 personnes, en millions de dollars)

	Royaume-Uni	France
<i>Ventes (a)</i>	<i>19,9</i>	<i>19,9</i>
Coûts (b)	18,6	19,0
<i>dont coûts des matières premières</i>	<i>10,0</i>	<i>10,0</i>
dont coûts salariaux	5,9	6,4
dont transports	0,4	0,4
dont services (eau, électricité,...)	0,2	0,2
dont charges financières	1,4	1,3
dont impôts à la production	0,2	0,3
Profit avant impôt (c)=(a)-(b)	1,8	1,4
Impôt sur les bénéfices (d)	0,5	0,5
taux d'imposition effectif (%)	25,9	35,3
Profit après impôt (e)= (c)-(d)	1,3	0,9
Indice des coûts relatifs (Base 100=Etats-Unis)	97,5	99,6

Source: KPMG, The CEO's Guide To International Business Costs, G7, 2004 Edition

Certains pays comme l'Irlande ont conduit une politique de compétitivité visant à attirer les investissements directs étrangers qui fut particulièrement efficace. L'Irlande représente 1 % de la population européenne mais a attiré le quart du stock d'investissements directs extérieurs américains en Europe. Un investisseur étranger bénéficie d'un taux unique d'impôt sur les sociétés qui défie toute concurrence en Europe : 12,5 % (il était de

10 % avant le 1^{er} janvier 2003). Comme le Royaume-Uni, l'Irlande s'oppose résolument à l'abandon du vote à l'unanimité au sein du conseil européen dans le domaine fiscal afin notamment de conserver son avantage de compétitivité.

Jusqu'à la fin des années cinquante, la « base d'exportation » de l'Irlande était presque exclusivement agricole. Les gains de productivité étaient alors insuffisants pour nourrir la croissance du secteur abrité et le faible niveau d'emploi faisait diminuer la population active par l'émigration. Depuis, l'Irlande a mis en œuvre une politique de développement industriel tournée vers l'extérieur. Il s'agissait à la fois d'orienter les producteurs locaux vers les marchés d'exportations et d'attirer des investisseurs étrangers en Irlande par une politique des réductions de prélèvements obligatoires et un « accompagnement individualisé » des investisseurs, organisé par l'Agence de développement des investissements (*Industrial Development Authority* ou IDA). La faible fiscalité est mise en avant (impôt sur les sociétés au taux de 12,5 % depuis le 1er janvier 2003) et l'argument est complété par les exonérations d'impôts sur les dividendes et les intérêts, ainsi que par celui des « généreuses subventions » sous forme d'aides à l'implantation, à l'investissement ou de réductions de charges sociales. L'argumentaire de l'IDA indique que la rentabilité des investissements après impôts est en moyenne de 24 %.

Les cibles privilégiées étaient les secteurs disposant à la fois d'une forte valeur ajoutée et d'un potentiel élevé de croissance. Le résultat est convaincant ; aujourd'hui, la base d'exportation est profondément renouvelée. Quatre postes suffisent pour expliquer 65 % des exportations. Il s'agit des machines de bureau et des ordinateurs (20,1 % des exportations de 2002), de la chimie organique (19,1 %), des médicaments (16,5 %) et des équipements électriques et assimilés (9,4 %). Les exportations de produits irlandais sont ainsi concentrées essentiellement dans deux secteurs d'activités, la production de nouvelles technologies de l'information et des communications d'une part, l'industrie pharmaceutique d'autre part. Le point singulier est que ces deux ensembles de secteurs occupaient une place tout à fait marginale dans les exportations irlandaises il y a encore quinze ans. L'industrie du médicament y emploie aujourd'hui

18 000 personnes. L'exemple de l'Irlande montre qu'une politique volontarisme est possible et peut se révéler extrêmement efficace dès lors qu'elle est ciblée.

3. L'industrie du médicament est confrontée à un nouveau modèle de recherche

Cette partie compare les montants de dépenses de recherche et développement (R&D) des entreprises de l'industrie pharmaceutique dans les pays industrialisés.

3.1. La R&D en France : l'industrie du médicament investit plus que d'autres branches

En mars 2000 à Lisbonne, la France comme l'ensemble des pays européens, se sont fixés pour objectif d'atteindre 3 % du PIB en dépenses de R&D à l'horizon 2010. En France, les dépenses de R&D représentent actuellement 2,2 % du PIB dont 1,4 % du PIB au titre des dépenses des entreprises (DIRDE). Il reste donc du chemin à parcourir pour parvenir à l'objectif de Lisbonne et l'industrie du médicament devra probablement y contribuer.

En France, l'industrie pharmaceutique est l'une des cinq branches d'activité présentant un niveau élevé de dépenses intérieures de recherche et développement. Avec 2 517 millions d'euros en 2001, l'industrie du médicament se situe à la troisième position en matière de DIRDE, précédée seulement par l'industrie automobile et la branche « fabrication d'équipements radio, télé et communication ».

France : les cinq branches ayant les dépenses intérieures de R&D les plus élevées						
(millions d'euros)	1992	en % du PIB	1996	en % du PIB	2001	en % du PIB
Industrie automobile	1 763	1.6	2 030	1.7	3 066	2.1
Fabrication d'équipements radio, télé et communication*	1 591	1.5	1 973	1.6	2 678	1.8
Industrie pharmaceutique**	1 527	1.4	2 100	1.7	2 517	1.7
Construction aéronautique et spatiale	2 740	2.5	2 344	1.9	2 149	1.5
Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique	1 880	1.7	1 619	1.3	1 339	0.9
Total des cinq branches	7 911	7.3	8 093	6.7	9 071	6.1
Total DIRDE entreprises	16 134	14.9	17 131	14.1	20 782	14.1

Source : MEN DPD C3

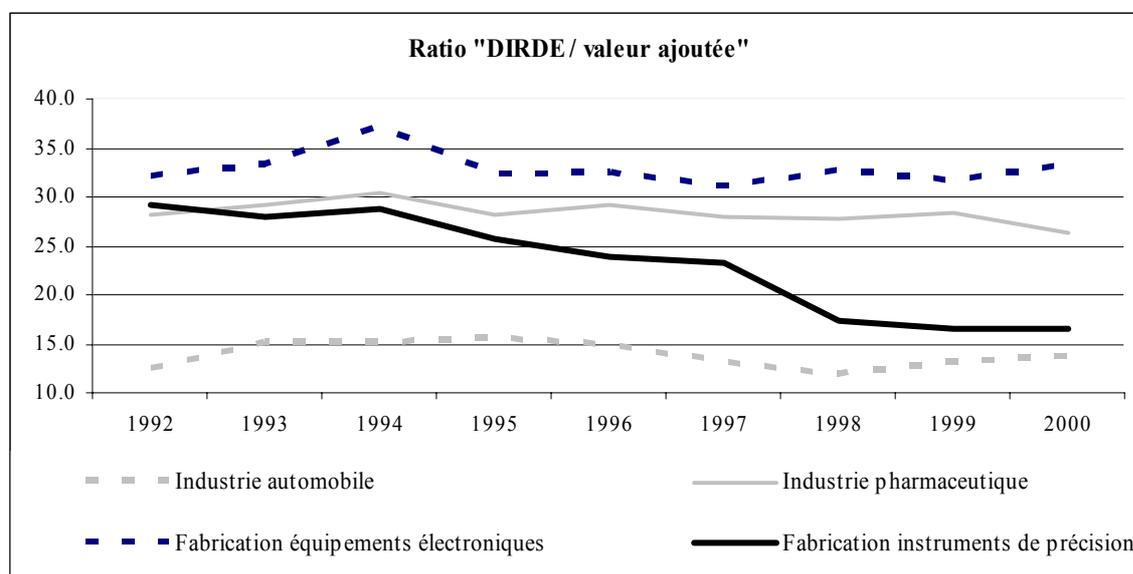
* y compris composants électroniques, ** y compris la fabrication des principes actifs

En moins de quinze ans, la place de l'industrie du médicament dans le paysage français a grandement évolué. En 1977, la R&D des industries du médicament (DIRDE) n'expliquait qu'un peu plus de 5 % des dépenses totales de recherche de la France (Bartoli, 2000). En

2001, celles-ci représentaient 12,1 % de l'ensemble des entreprises contre 14,8 % pour l'industrie automobile et 12,9 % pour la fabrication d'équipements radio, télé et communication.

3.1.1. Un effort de recherche très soutenu

L'effort de R&D peut se mesurer en calculant le rapport entre la DIRDE et la valeur ajoutée²³. Pour l'ensemble des entreprises suivies par l'enquête statistique du Ministère de la Recherche, les DIRDE représentent en moyenne 3,4 % de la valeur ajoutée pour la période 1992-2000.



Source : MEN (pour les DIRDE) et base Stan de l'OCDE (pour la valeur ajoutée).

Note : ne figure pas dans le graphique l'évolution du ratio de la construction aéronautique et spatiale car ses fluctuations étaient très importantes (92,5 % en 1992, 82,9 % en 1996 et 32,5 % en 2000) et empêchaient de représenter graphiquement les évolutions des autres secteurs.

L'effort de recherche dans l'industrie du médicament est plutôt élevé en comparaison des autres branches intensives en R&D. D'après Bartoli (2000), l'effort de R&D s'élevait à 14 % de la valeur

²³ Le poids du poste « consommations intermédiaires » étant très différent d'un secteur d'activité à un autre, il faut mieux privilégier le ratio « dépenses de R&D / valeur ajoutée » pour mesurer l'effort de R&D et pouvoir faire des comparaisons entre secteurs économiques. Les séries de valeur ajoutée proviennent de la base STAN *Industrial Database* de l'OCDE.

ajoutée en 1978 dans l'industrie pharmaceutique. Après avoir atteint un point haut en 1994 (30,4 %), le rapport tend depuis à légèrement se réduire (26,3 % en 2000). En termes d'intensité de recherche, l'industrie du médicament, se situe derrière la construction aéronautique et la fabrication d'équipements électroniques.

L'industrie pharmaceutique est une branche d'activité qui consacre des fonds importants à la recherche fondamentale (157 millions d'euros en 2001). Celle-ci représentait 6,2 % des DIRDE de l'industrie pharmaceutique en 2001 contre une moyenne de 3,8 % pour l'ensemble des branches d'activité.

Le financement public est faible est représente 16 millions d'euros (0,8 % des dépenses de R&D totales). Contrairement à d'autres branches comme la construction aéronautique et spatiale et les technologies de l'information et des communications²⁴, l'industrie du médicament ne bénéficie que très peu de fonds publics.

3.2. Comparaisons internationales de dépenses de recherche et développement des entreprises

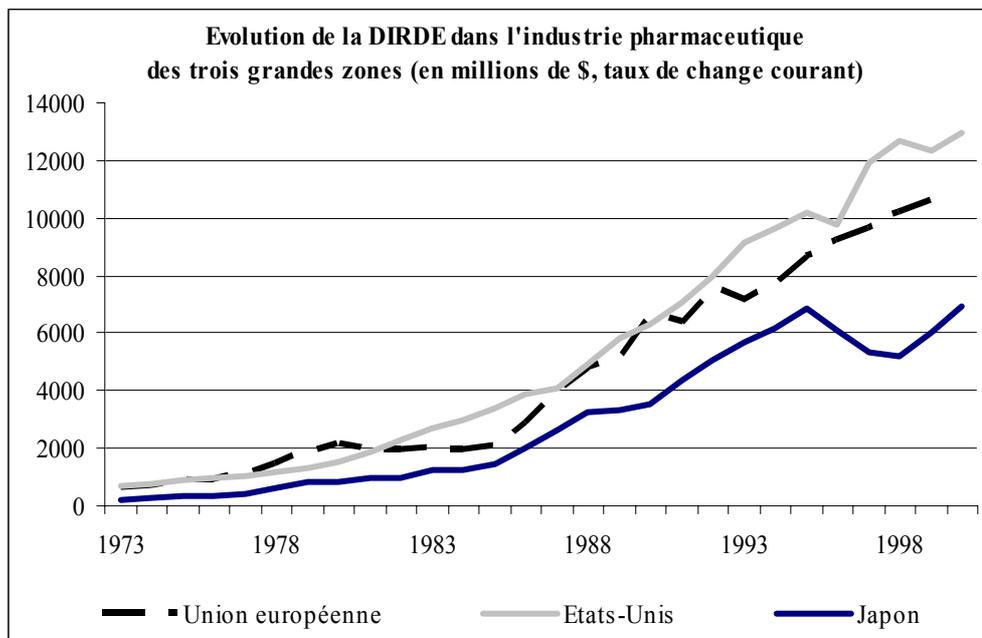
Pour établir des comparaisons internationales, l'OCDE utilise des dépenses intérieures de R&D des entreprises (DIRDE²⁵) qui correspondent aux travaux de R&D exécutés sur le territoire national quelle que soit l'origine des fonds. Ces dépenses comprennent les dépenses courantes (masse salariale des personnels de R&D et les dépenses de fonctionnement) et les dépenses en capital (achats d'équipements nécessaires à la réalisation des travaux internes à la R&D ainsi que les opérations immobilières réalisées dans l'année).

²⁴ Contre 38,4 % dans la branche de l'aéronautique et environ 18 % dans la fabrication d'équipements radio, télé et communication et dans la fabrication d'instruments médicaux, de précision et d'optique.

²⁵ Les DIRDE s'obtiennent dans Eco-Santé de l'OCDE ou dans les statistiques de base de la science et technologie de l'OCDE. Elles proviennent de la base ANBERD de l'OCDE qui regroupe les DIRDE suivant la classification industrielle CITI révision 3. Il convient d'être cependant très prudent quant à l'interprétation de ces statistiques étant donné les difficultés rencontrées par l'OCDE pour mettre en place des séries comparables entre pays. Malgré tout, ces données permettent de mettre en évidence certaines grandes tendances. Elles restent cependant difficiles à réconcilier avec les montants de R&D publiés par les fédérations professionnelles.

3.2.1. Forte progression des DIRDE aux Etats-Unis et en Europe depuis le début des années 1990

Le graphique suivant présente l'évolution des niveaux des DIRDE pour les Etats-Unis, le Japon et l'Union européenne²⁶ entre 1973 et 1999.



Source : Eco-santé (OCDE, 2003).

Les Etats-Unis ont un montant de DIRDE de 12,3 milliards de dollars en 1999. Le montant pour l'Union européenne calculé à partir des cinq plus grands pays²⁷ s'élève seulement à 10,6 milliards de dollars. Les montants des DIRDE européenne et américaine sont finalement assez proches.

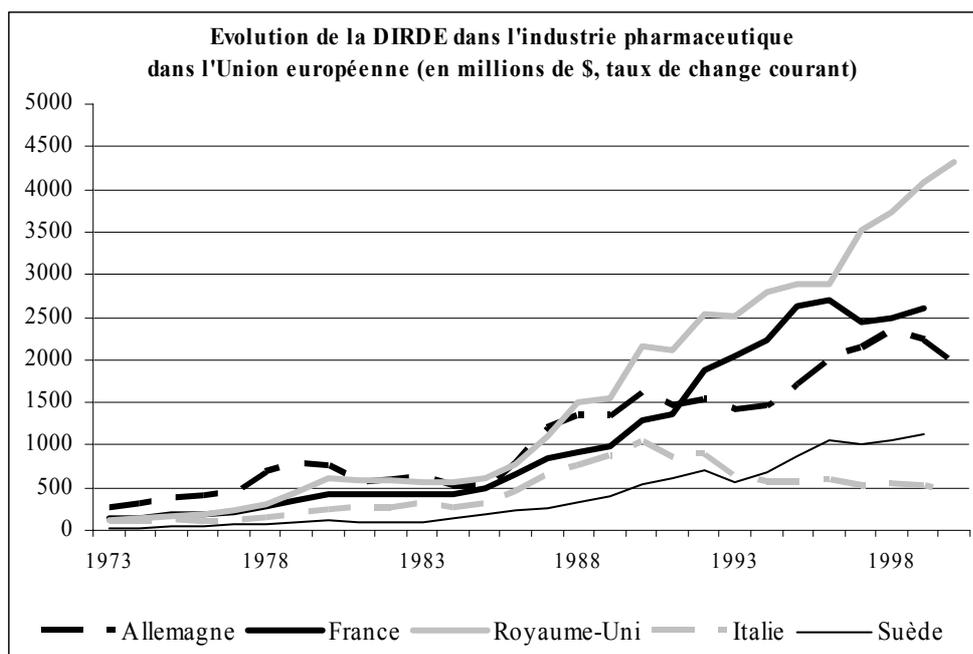
Par contre, l'écart est important vis-à-vis du Japon dont les DIRDE ressortent à 6 milliards de dollars en 1999, soit la moitié des dépenses de l'Union européenne ou des Etats-Unis. Cet écart s'est creusé au cours des années quatre-vingt dix. Entre 1992 et 1999, les

²⁶ L'agrégat pour l'Union européenne est calculé à partir des données des cinq pays pour lesquels l'OCDE dispose de séries complètes pour la période retenue. Il s'agit de l'Allemagne, de la France, de l'Italie, du Royaume-Uni et de la Suède. En fin de période, trois autres pays européens présentent des montants de dépenses de R&D non négligeables : la Belgique, le Danemark et les Pays-Bas.

²⁷ Mais il est nettement plus proche du montant américain si l'on tient compte des DIRDE de la Belgique, du Danemark et des Pays-Bas, soit au total pour l'UE des DIRDE de l'ordre de 12,2 milliards de dollars.

DIRDE américaines ont augmenté de 55 % et celles de l'UE de 47 % contre seulement 19 % pour le Japon.

Au sein de l'Union européenne, c'est le Royaume-Uni qui arrive en tête en 1999 avec un montant de DIRDE de 4,1 milliards de dollars, suivi par la France (2,6 milliards), l'Allemagne (2,2 milliards), la Suède (1,1 milliard), la Belgique (612 millions), le Danemark (566 millions), l'Italie (521 millions) et les Pays-Bas (446 millions). A l'instar des Etats-Unis, le Royaume-Uni voit décoller les DIRDE de son industrie pharmaceutique au début des années 1990. En 1999, les DIRDE du Royaume-Uni représentent 33,5 % des DIRDE de l'Union européenne contre 21,5 % pour la France, 18,2 % pour l'Allemagne, 9,3 % pour la Suède et 17,6 % pour les quatre autres pays (Belgique, Danemark, Italie, Pays-Bas). Le Royaume-Uni apparaît donc comme un pays particulièrement attractif pour la recherche et le développement.

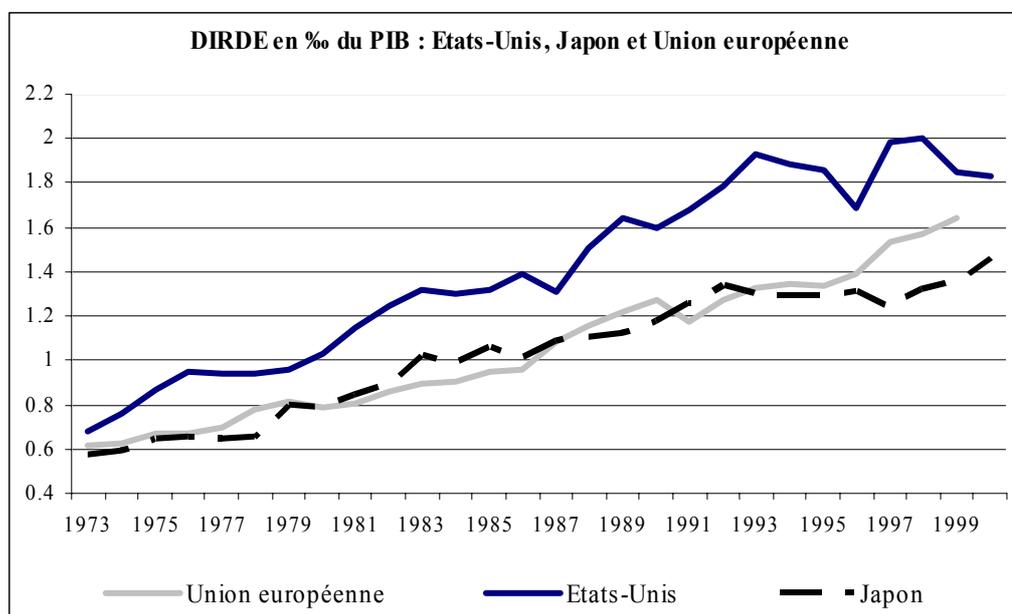


Source : *Eco-santé (OCDE, 2003)*.

Selon les statistiques de l'OCDE pour l'année 1999, les dépenses de R&D dans l'industrie mondiale du médicament s'élevaient à environ 30,6 milliards de dollars pour les dix pays ayant les DIRDE les plus élevées.

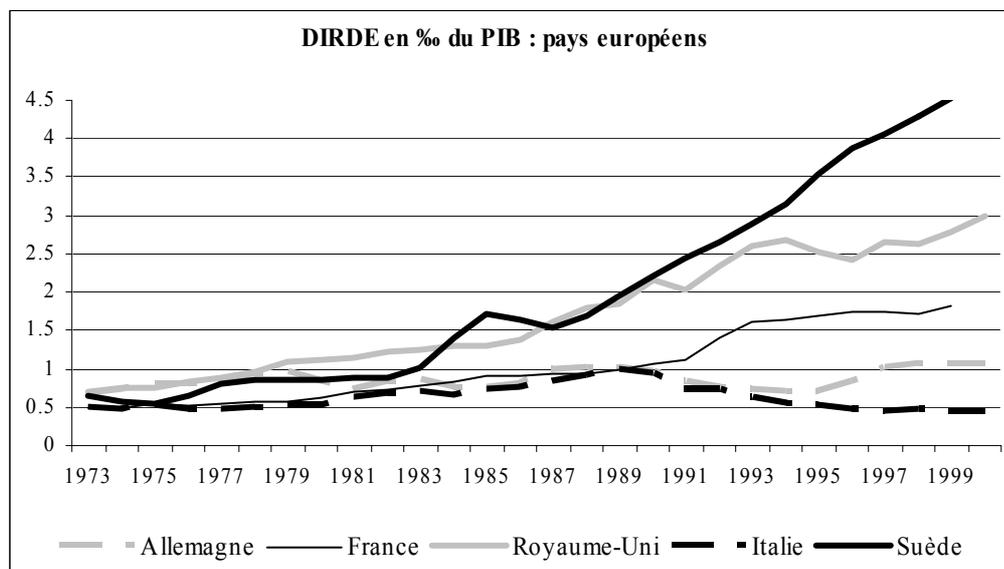
3.2.2. Intensité de la R&D : prédominance des Etats-Unis et en Europe du Royaume-Uni et de la Suède

L'intensité de R&D peut être mesurée par le ratio « DIRDE/PIB ». Celui-ci confirme le net détachement des dépenses américaines vis-à-vis de celles du Japon. Alors qu'au début des années 1970, les ratios étaient très proches, l'écart s'est creusé et en particulier au cours de la décennie 1990. En 1973, les ratios américain, européen et japonais avoisinaient les 0,6 ‰. En 1999, celui des Etats-Unis ressortait à 1,9 ‰, celui de l'Union européenne à 1,6 ‰ et celui du Japon à 1,4 ‰.



Source : Eco-santé (OCDE, 2003).

L'écart entre les ratios des Etats-Unis et de l'Union européenne (15 %) est moins prononcé et cela s'explique par le dynamisme des dépenses de R&D des entreprises situées au Royaume-Uni et en Suède. Le ratio britannique (2,8 ‰ en 1999) est presque le triple de celui de l'Allemagne (1,1 ‰).

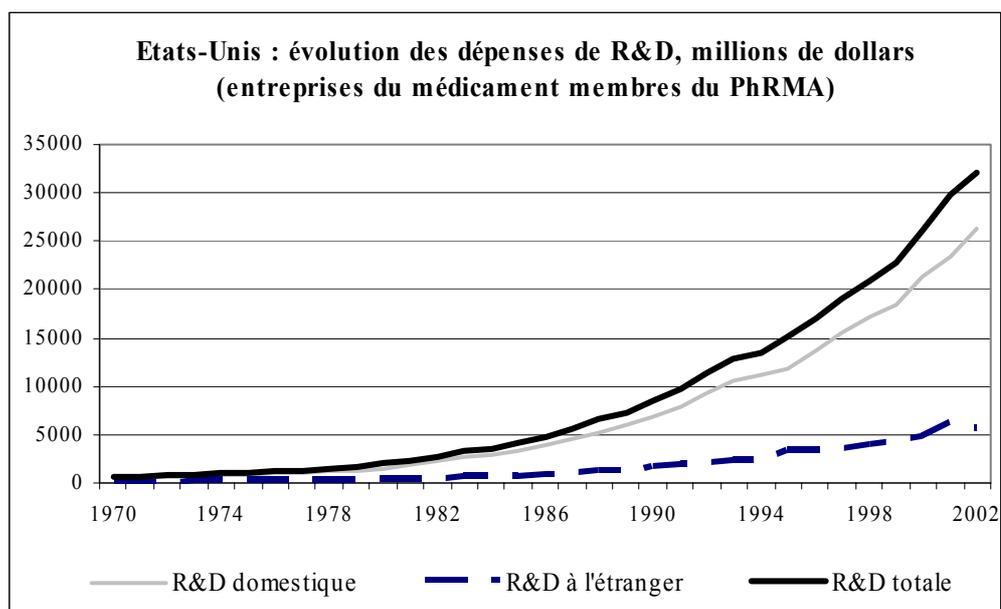


Source : *Eco-santé* (OCDE, 2003).

Mais c'est surtout en Suède que l'envolée la plus spectaculaire a été observée depuis la fin des années quatre vingt : leur effort de R & D dans le médicament atteignait 4,5 % en 1999, soit presque deux fois et demi celui des Etats-Unis.

3.2.3. Difficultés à comparer les données de l'OCDE et les données des fédérations professionnelles

Les comparaisons précédentes de dépenses de R&D dans l'industrie pharmaceutique sont faites à partir des seules dépenses intérieures de R&D (DIRDE) telles que mesurées par l'OCDE. Elles paraissent très sous-estimées par rapport aux données les plus souvent utilisées, celles publiées par les fédérations professionnelles tels que le *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (Phrma) ou le *European Federation of Pharmaceutical industries and associations* (Efpia).



Source : *Pharmaceutical Industry Profile 2003, Phrma*

Ainsi, les dépenses « domestiques » de R&D des entreprises membres du Phrma aux Etats-Unis s'élevaient à 22,7 milliards de dollars en 1999 contre seulement 12,3 milliards de DIRDE selon l'OCDE. De même, les chiffres publiés par Efpia annoncent un montant total de dépenses de R&D de l'industrie pharmaceutique européenne de 15,9 milliards de dollars en 2000 contre des DIRDE de l'ordre de seulement 12,2 milliards de dollars pour l'Union européenne (pour l'année 1999).

Aux Etats-Unis, selon le *National Science Foundation* (NSF), plusieurs raisons expliquent l'écart entre les montants de dépenses de R&D qu'il comptabilise et ceux annoncés par Phrma. En premier lieu, Phrma considère la totalité des dépenses de R&D financées par les entreprises pharmaceutiques tandis que le *National Science Foundation* ne tient compte que des dépenses de R&D réalisées par les entreprises pharmaceutiques elles-mêmes.

Il existe ensuite des différences dans la nature des activités incluses dans la R&D. Phrma tient compte des montants alloués aux essais cliniques de la phase IV (soit la phase de pharmacovigilance après la mise sur le marché du médicament) et au « Process Development for Manufacturing and Quality Control ». Par contre, la NSF ne comptabilise pas ces dépenses de R&D effectuées après la

mise sur le marché, ne retenant que les « expenditures for designing and conducting clinical trials of drugs, pharmaceuticals, or other products that have not been marketed ». Ces deux fonctions représentent 20 % des dépenses domestiques de R&D des entreprises regroupées au sein de Phrma en 1999.

Enfin, le NSF ne considère que les entreprises dont la production de médicament est l'activité principale. En revanche, les membres de Phrma peuvent appartenir à d'autres activités²⁸ comme la chimie ou les cosmétiques. Par exemple, le groupe 3M Pharmaceuticals est membre de Phrma mais n'est pas interrogée par le NSF car ses activités principales sont la chimie et les soins de santé mais pas la pharmacie. A l'inverse, le NSF comptabilise comme entreprises pharmaceutiques des entreprises de commerce de gros de médicaments qui sont plus tournées vers la vente et le marketing de médicaments que la production de médicaments.

3.2.4. Les big pharma américaines n'ont pas une propension à investir en R&D plus forte que les européennes

On obtient des résultats comparables lorsque l'on analyse les résultats des différents groupes pharmaceutiques américains et européens. Les groupes américains et européens ont des propensions à investir en R&D comparables, de l'ordre de 17 % de leur chiffre d'affaires. Si l'investissement en R&D est plus important aux Etats-Unis qu'en Europe, cela s'explique uniquement par un effet de taille : les big pharma américaines sont plus grandes que les européennes.

²⁸ « Any person, partnership, corporation, or subsidiary, division or unit thereof, in the United States of America or any of its territories or insular possessions, significantly engaged in the manufacture and marketing of finished dosage form ethical pharmaceutical or biological products under his or its own brand names for the cure, alleviation, mitigation, treatment, prevention or diagnosis of disease, and significantly engaged in pharmaceutical, biopharmaceutical or biological research and development of new molecular entities or new therapies, preventative, or in vivo diagnostics, or new systems of therapy, prevention, or diagnosis and who will continue to conduct such research and development ».

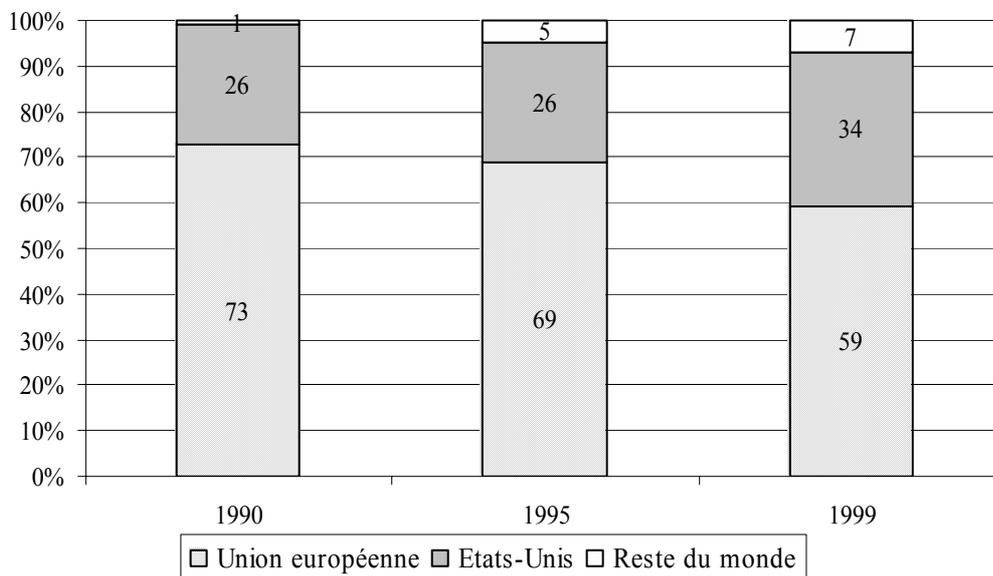
Classement des quinze premières big pharmas selon le ratio R&D/CA en 2002

	Ratio R&D/ventes (en %)	Dépenses de R&D*	Ventes*	Nationalité
Johnson & Johnson	23,0	3,96	17,20	Etats-Unis
Abbott	22,0	1,56	7,10	Etats-Unis
Takeda	21,1	0,80	3,80	Japon
Lilly	19,4	2,15	11,08	Etats-Unis
GSK	19,0	4,10	21,60	Royaume-Uni
BMS	18,0	2,22	12,30	Etats-Unis
Pfizer	17,4	5,18	29,80	Etats-Unis
Astra Zeneca	17,2	3,07	17,84	Royaume-Uni
Novartis	17,0	2,29	13,46	Suisse
Aventis	15,6	2,96	19,00	France
Sanofi-Synthelabo	15,5	1,15	7,40	France
Wyeth	14,3	2,08	14,58	Etats-Unis
Schering Plough	14,0	1,43	10,18	Etats-Unis
Merck&Co	12,5	2,68	21,40	Etats-Unis
Groupes américains	17,2	21,24	123,64	
Groupes européens	17,1	13,57	79,30	

* *Milliards de dollars*

Toutefois, une part de plus en plus importante de la R&D des groupes pharmaceutiques européens s'effectue aux Etats-Unis. Selon une enquête effectuée par l'EFPIA en 2000, 34 % de la R&D des groupes pharmaceutiques européens s'effectuait aux Etats-Unis contre 26 % dix ans plus tôt. A en juger par les annonces de délocalisation des centres de R&D faites depuis, il est probable que cette tendance se soit prolongée.

Localisation de la R&D des entreprises de l'Union européenne



Source : EFPIA, 2000

3.2.5. La recherche clinique demeure un sujet de préoccupation

Les essais cliniques sont le passage obligé pour l'évaluation de l'innovation thérapeutique. La place de la France dans les essais cliniques est un enjeu important en matière de rayonnement scientifique, de prise en compte des besoins thérapeutiques de la population française, mais aussi au plan économique puisqu'ils contribuent à l'emploi dans le secteur de la santé.

L'analyse de l'attractivité de la France dans ce domaine devient cruciale à une époque où les centres de décision de l'industrie du médicament ont tendance à se concentrer outre-atlantique. Les entretiens que nous avons conduits ont fait état de difficultés dans la recherche clinique, qui se doit de devenir une préoccupation de la communauté médicale, des agences d'évaluation comme de l'industrie du médicament.

Actuellement, la France participe à la recherche clinique à peu près à la hauteur de sa place dans le marché pharmaceutique mondial et européen. La France dispose d'ailleurs d'un certain nombre

d'avantages. Les procédures administratives de mise en place des études cliniques sont jugées simples (Bonnes Pratiques Cliniques) et il semble que la transposition en droit français de la directive européenne sur les essais cliniques ne remettra pas en cause cet avantage. Les essais cliniques sont également jugés peu coûteux par rapport aux principaux pays de l'Union européenne. D'après les données fournies par « Fast Track System » en 2000, si la France est considérée comme 100, les Etats-Unis ont des coûts à 485, l'Allemagne à 276, la Grande-Bretagne à 256, les Pays-bas à 210 et la Scandinavie à 208. De ce point de vue, la menace vient plutôt des pays où les coûts sont plus faibles et les capacités de recrutement plus abondantes tels que dans les pays de l'Est (Pologne), Afrique du Sud, Amérique latine et pays d'Asie (Inde).

Toutefois, la plupart des études (Zannad et Plétan) évoquent des difficultés de réalisation des essais cliniques en France et la diminution de la réalisation des essais de phase II et III (qui représentent 26 % des dépenses de R&D de l'industrie mondiale du médicament) dans notre pays, partiellement compensée par une augmentation des études de phases IV (11 % des dépenses de R&D). Les inquiétudes portent sur la sous représentation des experts, des investigateurs et, plus gravement, des patients français dans les grands essais cliniques internationaux. Sont dénoncées l'accessibilité aux patients et leur vitesse de recrutement, la qualité des investigateurs alors même que la compétence scientifique et médicale de la médecine française est reconnue. Quelques entretiens mentionnent un certain détachement du corps médical vis-à-vis des études cliniques malgré la place réelle occupée par la pharmacologie clinique dans les hôpitaux.

Le résultat est qu'en Europe, l'écart avec le Royaume Uni est particulièrement net en recherche clinique (comme d'ailleurs en recherche pré-clinique). D'après le rapport Masson publié en novembre 2002, par habitant, entre le Royaume Uni et la France, il y a un rapport de 1 à 3,2 pour le nombre de publications par habitant de résultats d'essais cliniques dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* et le *Lancet*, et un rapport de 1 à 2,6 pour le nombre d'essais cliniques en cours.

Les essais cliniques : la France distancée par le Royaume-Uni

	Nombre de publications (*) d'études cliniques dans le <i>NEJM</i> et dans le <i>Lancet</i>, 1996-2001	Nombre d'essais cliniques (*) en cours Phase I, II ou III
Royaume Uni	26	79,3
France	8	31,1
Allemagne	5	25,4

(*)Par 10 millions d'habitants

Source : *Wettbewerbfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung*, repris dans le rapport Masson (2002)

Il y a sûrement d'autres raisons à cet écart avec le Royaume Uni pour les essais cliniques. Les essais cliniques, notamment ceux de phase III, jouent un rôle non négligeable dans le pré-marketing et dans la politique de communication auprès des praticiens. C'est donc là où un laboratoire met sur le marché son médicament en premier qu'il a intérêt à développer des essais cliniques.

Nous avons vu qu'une des grandes différences entre le Royaume-Uni et la France tient au délai effectif de mise sur le marché post AMM (0 jours au Royaume-Uni contre plus de trois cents en France). Un tel écart peut expliquer en grande partie l'écart entre le nombre de dossiers d'autorisations de mise sur le marché (AMM) pour lesquels chaque pays est choisi par un laboratoire comme Etat de référence dans le cadre de la reconnaissance mutuelle (l'autorisation acquise dans un pays est valable dans les pays pratiquant la reconnaissance mutuelle). Ainsi, un des éléments d'explication de la forte supériorité du Royaume-Uni provient peut-être du fait que les entreprises ont tendance à privilégier le pays dans lequel elles auront le plus rapidement accès au marché. Avec, comme conséquence, l'accentuation des déplacements des équipes de management et de recherche pour assurer un meilleur suivi des essais cliniques.

La présence à Londres de l'agence européenne du médicament (EMA), qui a le monopole pour les procédures d'AMM dites centralisées, contribue également à cette suprématie, de même que le maintien, depuis de nombreuses années, d'un programme

gouvernemental de soutien à la R&D pharmaceutique, le PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*).

Toujours est-il qu'il y a quatre fois plus de dépôts de dossier d'AMM en moyenne qu'en France, et deux fois plus qu'en Allemagne.

**Reconnaissance mutuelle pour l'autorisation de mise sur le marché :
Nombre de fois où un pays est choisi (1995 –2000)**

	Royaume Uni	Allemagne	France
Nombre de dossiers de reconnaissance mutuelle pour lesquels le pays est choisi 1995-2000	275	130	70

Source : Wettbewerbfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und –entwicklung, The Boston Consulting Group, novembre 2001. Figure également dans le rapport Masson (2002)

3.3. Les dépenses publiques de R&D en santé et en sciences du vivant

Il est toutefois intéressant de jeter un œil sur les soutiens publics consacrés non pas uniquement à l'industrie pharmaceutique, mais affectés d'une manière plus générale dans le domaine de la santé et des sciences du vivant.

Une première estimation des montants de dépenses publiques consacrés à la santé peut se faire grâce aux crédits budgétaires publics de R&D consacrés à l'objectif socio-économique intitulé « protection et amélioration de la santé des personnes »²⁹. Celui-ci comprend « la recherche scientifique visant à protéger, promouvoir et rétablir la santé publique au sens le plus large, c'est-à-dire y compris également les aspects sanitaires de la nutrition et de l'hygiène alimentaire ». Il couvre un domaine qui va de la médecine préventive, y compris tous les aspects de la médecine et de la chirurgie curatives tant au plan individuel que collectif, et de la fourniture des soins en milieu

²⁹ Ces données sont publiées par Eurostat et par l'OCDE. Ces crédits budgétaires existent sur une vingtaine d'années et sont classés selon la nomenclature NABS (*Nomenclature for the analysis and comparison of scientific programmes and budgets*).

hospitalier et à domicile, à la médecine sociale, à la pédiatrie et à la gériatrie.

Plus précisément, cet objectif regroupe les recherches médicales, le traitement hospitalier, la chirurgie, la médecine préventive, le génie biomédical et médicaments, la médecine du travail, la nutrition et hygiène alimentaire, les abus de drogue et toxicomanie, la médecine sociale, les structures hospitalières et organisation de soins médicaux, et les autres recherches médicales.

3.4. Les crédits publics américains accordés à l'objectif de santé ont explosé

Les crédits budgétaires publics de R&D alloués à la « protection et l'amélioration de la santé des personnes » ont explosé aux Etats-Unis. Ils ont été multipliés par six en vingt ans, atteignant près de 21,8 milliards d'euros en 2001. Pour la seule période 1995-2001, ils ont été multipliés par 2,5. En comparaison, l'Union européenne octroie des budgets de crédits de R&D six fois plus faibles (3,1 milliards d'euros) et en faible augmentation (+20 % entre 1995 et 2001).

Crédits budgétaires publics de R&D alloués à la "protection et l'amélioration de la santé des personnes"

<i>(Millions d'euros)</i>	1981	1990	1995	2001
Etats-Unis	3613	6734	8865	21855
Japon	nd	279	576	1280 (1)
Union européenne*	952	1608	2566	3101 (2)
dont Allemagne	371	445	520	653
France	302	471	656	735 (1)
Italie	38	291	468	457 (1)
Royaume-Uni	241	402	923	1420 (2)

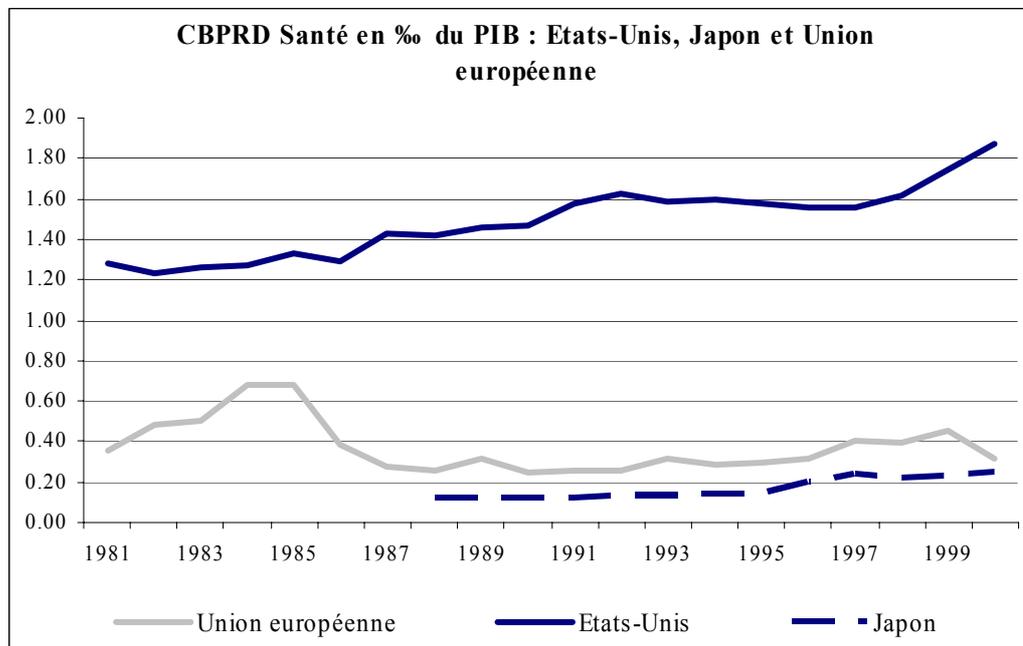
* *Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni*

(1) 2000, (2) 1999

Source : Statistiques de base de la science et de la technologie (2001)

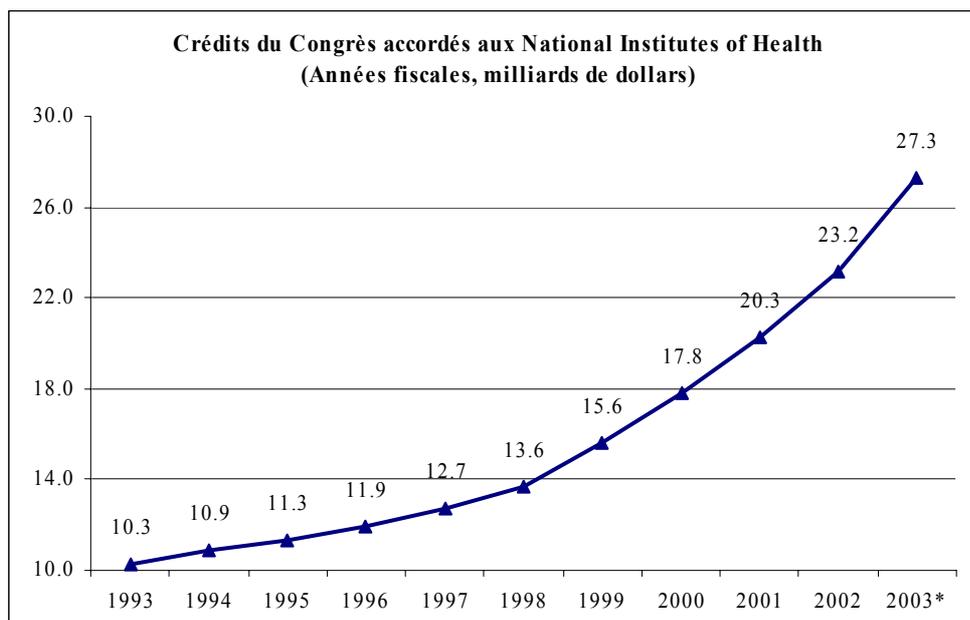
En 2001, les CBPRD représentaient 1,9 % du PIB aux Etats-Unis contre seulement 0,2 % au Japon et 0,5 % dans l'Union européenne. Ces proportions sont restées relativement stables au cours des vingt dernières années (1,2 % aux Etats-Unis et 0,4 % dans

l'Union européenne en 1980) et ce n'est qu'en fin de période que le soutien américain à la recherche en matière de santé se fait nettement sentir.



Source : Statistiques de base de la Science et technologie (2001), calculs Rexecode.

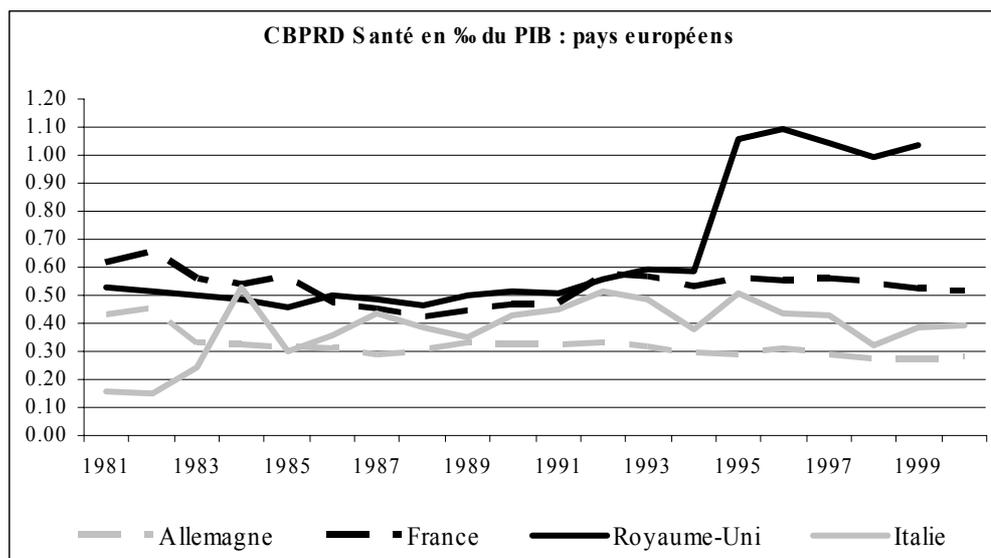
La nette remontée du ratio américain en fin de période coïncide avec la forte hausse des crédits du Congrès accordés aux *National Institutes of Health* (NIH) : entre l'exercice fiscal 1998 et l'exercice 2003, les autorités américaines ont doublé les financements des NIH et elles se proposent d'en faire autant au cours des dix prochaines années, notamment à travers des projets comme le Bio-Shield (lutte contre le bioterrorisme).



Source : *Office of Budget, NIH*

En Europe, c'est le Royaume-Uni qui se détache en matière de financement public à travers le « National Health Service trusts ». Les crédits budgétaires pour la R&D (CBPRD) du Royaume-Uni y représentent plus de 1 % du PIB, soit deux fois plus que dans les autres pays européens. Au total, ses CBPRD en santé représentent plus de 45 % des dépenses de l'union européenne (en progression de 50 % entre 1995 et 2001).

Après le Royaume-Uni, la France arrive en deuxième position des pays européens. En proportion du PIB, elle dépense toutefois 3,6 fois moins que les Etats-Unis et deux fois moins qu'au Royaume-Uni.



Source : *Statistiques de base de la Science et technologie (2001)*, calculs Rexecode.

3.5. Mais il faut tenir compte également des budgets alloués aux sciences de la vie...

S l'on tient compte des différences institutionnelles entre pays, la prédominance des Etats-Unis en matière de financement public de la R&D dans le domaine de la santé appelle à être nuancée. Par exemple, la recherche à long terme peut être sous la responsabilité d'une entité de recherche médicale classée dans la catégorie santé (les NIH aux Etats-Unis) ou d'un conseil général de la recherche (le CNRS en France). Par ailleurs, les dispositions régissant le financement de la R&D hospitalière varient selon les pays.

Ainsi, il est intéressant de prendre en compte le financement des recherches sur les sciences de la vie liées indirectement à la santé. Selon les données de l'OCDE, cet exercice montre que les budgets de R&D consacrés à la santé au sens large rapportés au PIB sont très proches dans les pays industrialisés, les Etats-Unis conservant toutefois une longueur d'avance.

On obtient alors une autre hiérarchie des efforts dans la recherche en matière de santé. Un bon exemple est la Suède dont le budget public direct pour la R&D dans la santé stricto sensu est très faible mais qui se retrouve très bien classée quand on prend en compte d'autres catégories liées indirectement à la santé.

Cette prise en compte des budgets autres que ceux alloués directement à la santé joue également un rôle important pour la position française. En effet, dans le budget civil de recherche et développement, le montant consacré à la santé s'élevait à 898 millions d'euros en 2002. Mais le budget civil de R&D accorde également un montant de 1095 millions d'euros aux sciences de la vie. Si les crédits publics alloués à la santé ne représentent que 0,6 % du PIB en 2002, la prise en compte des crédits publics accordés aux sciences de la vie conduit à un total qui s'élève à 1,3 % du PIB.

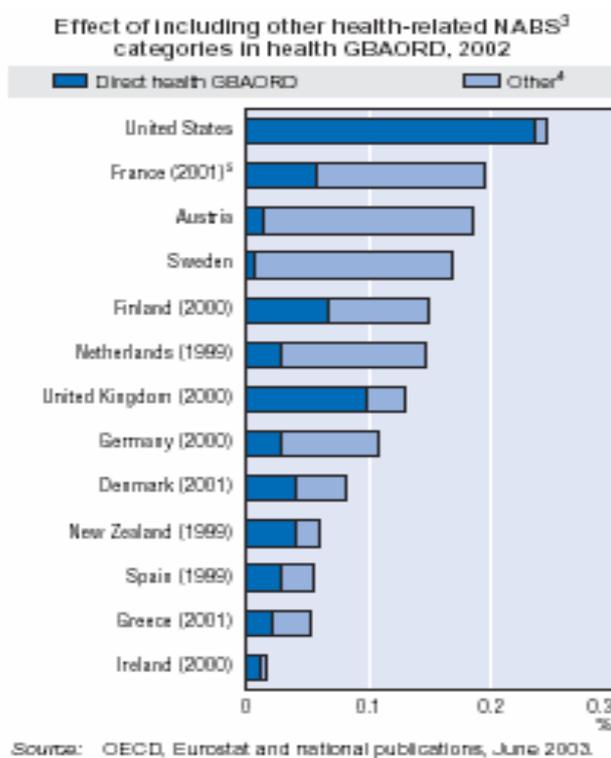
France
Budget civil de R&D (millions d'euros)

	1992	1994	1996	1998	2000	2002
BUDGET SANTE (A)						
Total des ministères	67.6	14.1	10.5	25.7	46.3	72.2
Total des organismes	527.9	599.8	681.2	678.0	693.8	826.0
dont Instituts Pasteur	52.2	56.4	63.7	57.6	59.5	61.9
dont CEA civil	28.4	40.5	39.8	43.3	50.8	74.7
dont INSERM & ANRS	312.0	355.7	392.1	402.7	428.8	469.2
dont CNRS et instituts	111.8	121.9	129.5	134.8	80.2	82.7
Ensemble	595.5	613.9	691.7	703.7	740.1	898.2
BUDGET "SCIENCES DE LA VIE" (B)						
Total des ministères	141.1	160.9	195.7	178.9	262.5	339.1
Total des organismes	374.1	416.2	408.5	436.6	705.2	756.5
dont Instituts Pasteur	4.9	5.2	0.2	5.8	5.2	5.4
dont CEA civil	40.6	46.0	30.8	29.6	31.4	0.0
dont INSERM & ANRS	0.0	3.2	0.0	0.0	0.0	0.0
dont CNRS et instituts	317.6	333.1	359.6	375.5	534.5	572.8
Ensemble	515.2	577.1	604.1	615.5	967.7	1095.6
BUDGET TOTAL (A)+(B)						
Total des ministères	208.7	175.1	206.2	204.6	308.8	411.3
Total des organismes	902.0	1016.0	1089.7	1114.6	1398.9	1582.4
dont Instituts Pasteur	57.0	61.6	63.9	63.5	64.6	67.4
dont CEA civil	69.0	86.4	70.6	72.8	82.2	74.7
dont INSERM & ANRS	312.0	358.8	392.1	402.7	428.8	469.2
dont CNRS et instituts	429.3	455.0	489.1	510.3	614.6	655.5
ENSEMBLE	1110.7	1191.0	1295.9	1319.2	1707.8	1993.7

Source : MEN

Le budget total consacré à la R&D dans les domaines de la santé et des sciences de la vie se répartit de la manière suivante : 20 % sont alloués à l'ensemble des ministères et 80 % à des organismes. Ce sont le CNRS et l'INSERM qui bénéficient des fonds les plus importants, leurs parts dans le budget total représentant respectivement 33 et 23,5 %.

A ce total « santé et sciences de la vie » s'ajoutent les dépenses des universités, des centres hospitaliers universitaires (CHU), des centres de lutte contre le cancer et des associations ayant des actions dans le domaine de la santé comme l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Ces dépenses s'élèveraient à environ 1 220 millions d'euros en 2000. Aussi, l'ensemble du secteur public contribuerait-il à un budget élargi de R&D de santé d'environ 2,9 milliards d'euros en 2000. Au total, les crédits publics de R&D dans le domaine de la santé et des sciences de la vie s'élèveraient à environ 20 % du PIB en France contre 25 % aux Etats-Unis.



La prise en compte des crédits publics alloués non seulement à la santé mais également aux sciences du vivant limite donc fortement l'écart entre les crédits publics alloués par les Etats-Unis et ceux alloués par la France. Cependant, la tendance à l'accroissement des budgets aux Etats-Unis est particulièrement impressionnante. Entre 1998 et 2002, le budget public total de R&D « santé et science de la vie » a augmenté de 50 % en France, ce qui traduit un important effort de recherche. Mais sur la même période, le budget des NIH aux

Etats-Unis a doublé. Et s'il n'y a pas de modification de la politique de santé aux Etats-Unis, cette tendance devrait se prolonger. Il y a là un signe qui ne trompe pas. Les Etats-Unis sont entrés dans l'ère des sciences du vivant.

4. Le défi nouveau des biotechnologies

En dépit d'un développement amorcé depuis 1995, l'Europe compte un retard certain sur les États-Unis dans le domaine des biotechnologies. Pour le moment, l'Asie semble, quant à elle, nettement distancée.

4.1. Une prédominance des Etats-Unis

Les entreprises de biotechnologies en 2002

(milliard de \$)

Année 2002	Europe	Etats-Unis	Asie/Pacifique (*)
Chiffre d'affaires	12,1	33,6	1,1
Dépenses de R&D	7,2	20,5	0,2
Perte nette	3,8	11,6	0
Nombre d'entreprises	1 878	1 466	532
Effectifs	82 124	194 600	6 500

Source : *Ernst&Young Biotechnology Report, 2003.*

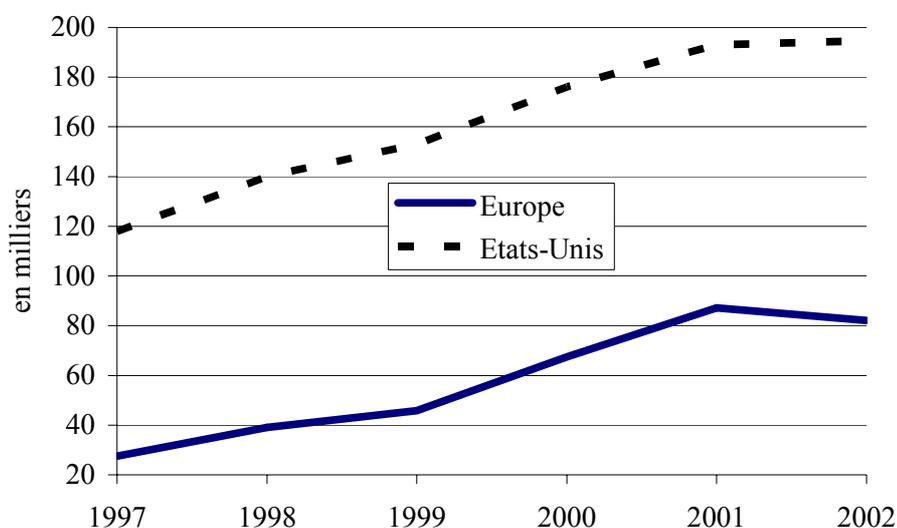
(*) Les données pour l'Asie-Pacifique sont de 2001

Les Etats-Unis auraient, selon Ernst&Young, près de 1500 entreprises de biotechnologies et l'Europe près de 1800. L'écart entre les deux côtés de l'Atlantique paraît favorable à l'Europe mais le nombre d'entreprises de biotechnologies est loin de représenter leur importance économique. De nombreuses entreprises européennes n'ont en effet qu'une très faible activité.

Le chiffre d'affaires et l'effort des R&D des entreprises de biotechnologies américaines sont près de trois fois supérieurs à ceux des européennes. L'activité en Asie/Pacifique demeure encore marginale. Au total, le continent nord-américain génère près des trois quarts des revenus des sociétés de biotechnologies dans le monde et l'Europe.

Le constat en termes d'emplois est de même nature. Selon Ernst&Young, il y a 195 000 emplois dans les biotechnologies aux Etats-Unis contre 82 000 en Europe. Il y a donc un retard très net dans le domaine des biotechnologies de l'Europe vis-à-vis des Etats-Unis. De surcroît, ce retard n'a pas été comblé au cours des dernières années et tendrait même à augmenter.

L'emploi dans les sociétés de biotechnologies

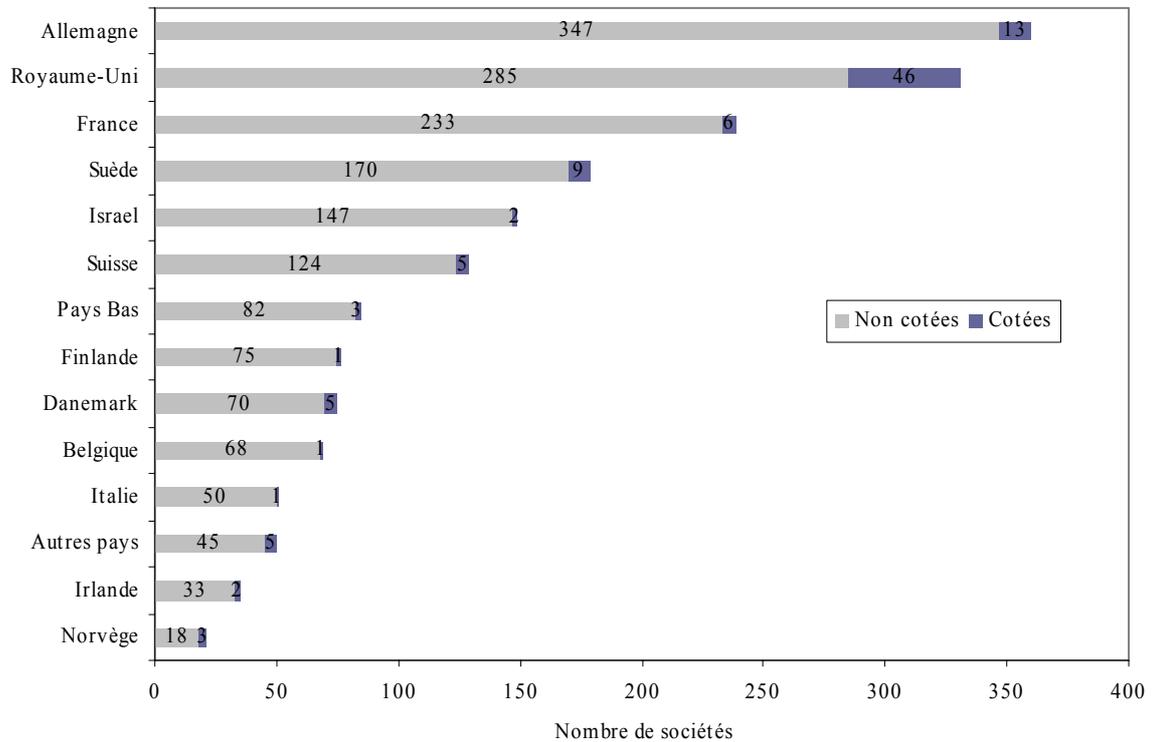


Cette prédominance du continent nord-américain s'explique par le succès de quelques sociétés qui font désormais partie des plus grandes entreprises du médicament. Avec 5,5 milliards de dollars de revenus en 2002, Amgen fait désormais partie des vingt premières entreprises pharmaceutiques mondiales. D'autres entreprises comme Genentech, Genzyme, Chiron, Biogen ou Medimmune dépassent le milliard de dollars de revenus.

4.2. En Europe, le Royaume-Uni et la Suisse ont pris une large avance

Près de 19 % des sociétés de biotechnologies sont situées en Allemagne et près de 50 % d'entre elles sont situées dans les trois plus grands pays européens (Allemagne, Royaume-Uni et France). Toutefois, cette répartition ne reflète pas le poids économique des pays dans le domaine des biotechnologies.

Nombre de sociétés de biotechnologies en Europe



Source : Ernst & Young, European Biotechnology

En effet, parmi les dix premières entreprises de biotechnologies en Europe (en termes de capitalisation), on trouve six britanniques (Shire, Celltech, Galen, Powderject, Acmbis, Skye...), deux suisses (Serono et Actelion), une irlandaise (Elan) et une hollandaise (Qiagen).

Les revenus des biotechs représentaient 2,8 milliards d'euros au Royaume-Uni en 2002 et 1,7 en Suisse soit plus de 60 % des revenus des sociétés cotées. Elan, la société irlandaise de biotechnologie, générait à elle seule près de sept fois les revenus de l'ensemble des *start-up* françaises de biotechnologie.

Revenus des sociétés de biotechnologies en Europe en 2002

(milliards d'euros)

Royaume-Uni	2,8
Suisse	1,7
Irlande	1,4
Allemagne	0,4
Pays-Bas	0,4
France	0,2

Source : Ernst & Young European Biotechnology Report, 2003.

Par ailleurs, selon Ernst & Young (*European Biotechnology Report 2003*), le Royaume-Uni représente à lui seul la moitié des molécules en phase de développement clinique des sociétés cotées (129 sur 254 molécules issues des biotechnologies). La Suisse représente à elle seule un quart des molécules en phase de développement clinique des sociétés de biotechnologie européennes.

« Pipeline » des sociétés européennes cotées de biotechnologies

Pays	Pré-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Total
Royaume-Uni	65	50	56	23	194
Suisse	45	12	11	11	79
Suède	14	8	10	0	32
France	16	8	6	1	31
Danemark	14	5	5	4	28
Italie	9	0	4	3	16
Israël	2	3	6	4	15
Allemagne	7	4	3	1	15
Norvège	8	2	2	3	15
Pays Bas	9	1	1	0	11
Finlande	9	1	0	0	10
Irlande	2	0	2	3	7
Belgique	2	0	1	0	3
Total	202	94	107	53	456

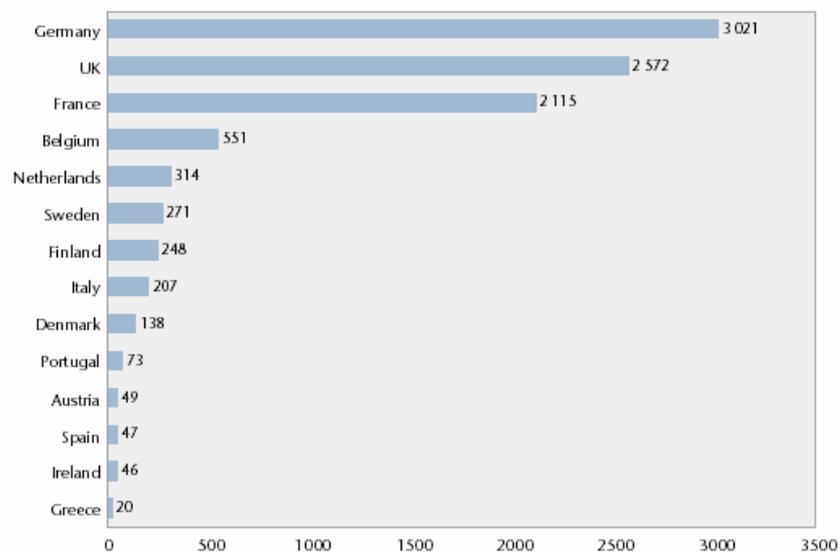
Source : Ernst & Young and BioCentury

La France et la Suède se situent en troisième position en Europe, avec respectivement dix-huit et dix-sept molécules en phase de développement clinique.

La position de l'Allemagne est pour l'instant faible (huit molécules en phase de développement) mais elle a mené une politique industrielle résolument volontariste en matière de biotechs avec la création des BioRegio (sélection de quatre régions susceptibles de devenir des pôles d'excellence en biotechnologie) et la mise en place d'outils financiers extrêmement incitatifs (le *Technology Beteiligung Gesellschaft* (TBG), qui permet de compléter tout investissement en capital-risque dans une société de biotech avec un effet de levier pouvant atteindre deux voire trois fois l'argent des investisseurs).

Les premières initiatives françaises remontent à la fin des années soixante-dix avec la création des sociétés comme Transgène à Strasbourg ou Cayla à Toulouse (également Immunotech créé par l'INSERM en 1981 sur la base d'une licence exclusive de tous les anticorps découverts par cet organisme de recherche). Une première vague est apparue à la fin des années 1980 (Genset rachetée par le Suisse Serono, Cerep, Biovector, Flamel, Chemunex) et ce n'est qu'à partir de la seconde moitié des années 1990 que le nombre a vraiment décollé (Nicox, IDM, Exonhit, Hybrige-nics, Syntrem, etc).

Figure 6.3.3 Total public funding of biotechnology by EU countries in million ECU (1994-1998)



Source: DG Research
Data: DG Research

Third European Report on S&T Indicators, 2003

Le secteur des biotechnologies en France est encore dispersé : il est composé de quelques 240 entreprises qui sont encore jeunes et

petites par rapport à d'autres entreprises européennes et internationales. Elles sont souvent isolées avec peu de partenariats, que ce soit avec les laboratoires publics de recherche ou avec les grandes entreprises pharmaceutiques. On observe une très forte concentration des effectifs et des brevets. 90 % des brevets étaient déposés par près de 10 % des sociétés.

Il est encore trop tôt pour apprécier l'impact sur la compétitivité de l'industrie du médicament européenne de la récente création de sociétés de biotechnologies en Europe, notamment au Royaume-Uni, en Suisse, en Allemagne, en France et dans les pays nordiques. On peut toutefois penser qu'un premier pas vers le modèle américain de l'innovation, si efficace dans les années passées, a été effectué mais qu'il reste pour l'instant très modeste.

Le financement des biotechs en France

En 2002, les aides publiques directes représentaient moins de 60 millions d'euros. L'investissement local et régional est loin d'être négligeable puisqu'il représente approximativement le tiers de l'investissement français total (ANVAR : 23,6 millions d'euros), quasiment à égalité avec le ministère de la recherche (30 millions d'euros).

Toutefois, selon France Biotech les aides publiques en France sont sept fois inférieures à celle de l'Allemagne (450 millions d'euros) et huit fois moins que la Grande-Bretagne (500 millions d'euros via le *Medical Research Council*). Le financement privé (*private equity*) représente 230 millions d'euros soit deux fois moins que l'Allemagne (500 millions d'euros) et 30 % de moins que la Grande-Bretagne (300 millions d'euros). Par contraste, on peut souligner la vitalité étonnante du financement privé des *start-up* de biotechnologie en France, et ce malgré un très faible investissement public.

Au total, les montants d'investissement français, que ce soit en phase d'amorçage ou plus en aval, pendant la croissance de l'entreprise, sont encore trop faibles.

Des premiers pas ont été faits récemment pour favoriser le développement des biotechnologies en France, à travers notamment le plan innovation voté dans la loi de finances 2004. Il s'agissait notamment de faciliter l'investissement des entreprises dans la recherches ; des statuts ont été créés, d'une part, celui de la jeune entreprise innovante et, d'autre part, celui d'une société adaptée aux investisseurs providentiels, communément appelés *business angels*, (la dénomination exacte est « société unipersonnelle d'investissement à risque » (SUIR). Le régime fiscal du Crédit d'Impôt Recherche a été amendé et prolongé. Afin de développer les synergies entre laboratoires publics et laboratoires privés, le fonds d'amorçage bioAM [qui est un Fonds Commun de Placement à Risque (FCPR)] a été légèrement renforcé et est doté de plus de 50 millions d'euros. Enfin, l'Etat mettra en place un dispositif de financement innovant en investissant 150 millions d'euros à partir des produits de ses cessions d'actifs pour créer des fondations de recherche. Une fondation pour la recherche clinique pourrait voir le jour.

5. Conclusion de la troisième partie : la France est concurrencée par les coûts et par l'innovation

La mondialisation a un double visage. Elle impose à tous les pays une concurrence par les coûts et une concurrence par la différenciation. Pour des pays comme le nôtre, le risque est de se faire concurrencer par des pays à bas salaires ou à faible imposition, tout en étant incapable d'innover pour mettre au point des produits de meilleure qualité.

Cette remarque générale est vraie également dans l'industrie du médicament. La production de médicament est pour certains de ses segments, notamment la production finale et le conditionnement des médicaments, une industrie intensive en main d'œuvre, où la concurrence par les pays à bas salaires est forte. Des pays comme la Hongrie ou la République tchèque ont des coûts de main d'œuvre plus de sept fois inférieurs à la France et disposent d'une qualité de main d'œuvre suffisante pour mener à bien cette production. On ferait le même constat pour certains pays d'Afrique du nord. Il y a en France 750 établissements pharmaceutiques et selon une étude du Leem, plus de 16 % d'entre eux semblent condamnées à moyen terme, et ce d'autant plus rapidement que la France est un des pays européens où les coûts horaires de la main d'œuvre croissent le plus vite. La concurrence par les coûts recèle parfois d'autres formes. En France, le taux de l'imposition sur les sociétés est de 4,5 points supérieur à la moyenne européenne.

Les pays anglo-saxons, comme la Grande-Bretagne et surtout l'Irlande, ou bien la Suisse ont une stratégie explicite d'attractivité par l'imposition sur les bénéfices ou les aides à l'investissement. Ils sont de redoutables concurrents pour la localisation des activités qui dégagent une forte valeur ajoutée, comme c'est le cas pour les centres d'excellence, ces usines où l'on fabrique les principes actifs. Au cours des dix dernières années, leurs performances se sont montrées nettement plus fortes que celles de la France.

Il y a enfin une concurrence par l'innovation et la différenciation, de manière à jouir d'un monopole temporaire, le temps d'un brevet, évitant par là même la concurrence par les coûts.

En la matière, l'effort déployé par les Etats-Unis, à travers les budgets des NIH, impressionne. Leurs budgets ont doublé en cinq ans et cela devrait continuer. Même si tout bien considéré, l'effort de la France dans les sciences de la Vie est important, il y a là une tendance que notre pays ne semble pas emprunter. En Europe, d'ailleurs émerge déjà une hiérarchie des sociétés de biotechnologie. La Grande-Bretagne est de loin le leader, suivie par la Suisse, l'Irlande et l'Allemagne. Notre pays semble avoir pris un net retard. Pourra t-il le rattraper ?

Annexe A
Le dispositif juridique des essais cliniques

En Europe, les différentes phases d'essais cliniques doivent être conformes aux BPC (Bonnes Pratiques Cliniques), qui garantissent la qualité dans la conduite d'un essai, l'authenticité des données scientifiques, les droits et la sécurité des volontaires ainsi que la confidentialité des données recueillies.

En France, la Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, a replacé le malade au centre des débats. Elle stipule notamment que le patient volontaire doit donner son consentement libre et éclairé et être informé de l'objectif de la recherche, de sa méthodologie, de ses contraintes... Il est également en droit de retirer son consentement à tout moment et peut bénéficier d'une assurance en cas de dommage. La loi stipule par ailleurs que l'étude doit être approuvée par le *Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)* qui est constitué de douze membres titulaires (ce comité émet un avis dès lors qu'un essai thérapeutique est élaboré).

Le promoteur (laboratoire, médecin, pharmacien) est le garant du respect des BPC. Avant de démarrer une recherche, il doit faire parvenir une lettre d'intention au Ministère de la Santé.

L'investigateur (personne qui supervise le déroulement des essais) doit quant à lui communiquer au CCPPRB des informations sur la nature et les modalités de la recherche. Chargé de la conception de l'étude, il élabore à ce titre les protocoles d'expérimentation.

Annexe B ***La pharmacovigilance***

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret 69-104 du 3 février 1969. Elle comporte : le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».

Les différentes phases des essais cliniques ont pour objectif principal la validation de l'effet thérapeutique d'une molécule donnée. Si la majorité des effets secondaires sont détectés au cours de cette étape, il n'en demeure pas moins que, parfois, des effets indésirables graves et inattendus apparaissent après la commercialisation du médicament. Car qui dit commercialisation, dit administration du médicament à une très large population de patients.

Les effets indésirables rares des médicaments affichent une fréquence inférieure à un sur un million. Ils sont particulièrement insidieux lorsqu'ils sont prescrits dans le cadre de maladies chroniques. Dès les années 70, les pouvoirs publics ont mis en place des centres de pharmacovigilance chargés de recueillir les données sur les effets indésirables des médicaments. Les questions de pharmacovigilance sont liées au problème de sécurité sanitaire, à l'observation du bon usage des médicaments et au respect de leurs indications.

L'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments joue en ce domaine un rôle de premier plan. En analysant les prescriptions d'un certain nombre de classes thérapeutiques, il pointe ainsi d'éventuelles surconsommations de médicaments injustifiées. Clé de voûte de la sécurité sanitaire, la pharmacovigilance se définit comme l'ensemble des procédures organisées d'identification, d'analyse et de prévention du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. La pharmacovigilance concerne non seulement le principe actif d'un médicament, mais également ses excipients.

En France, l'Afssaps dispose d'un pouvoir de sécurité sanitaire, qui l'autorise à émettre des décisions de retrait ou de suspension de produits jugés dangereux pour la santé. Sous sa gouverne, un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRP) travaillent main dans la main pour le recueil et l'évaluation des effets indésirables : 17 000 effets ont ainsi été recensés pour l'année 2000. L'ensemble des professions de santé (pharmaciens, médecins, infirmières) sont par ailleurs dans l'obligation d'alerter l'un de ces centres dès lors qu'ils prennent connaissance des effets indésirables d'un médicament. De leur côté, les laboratoires sont tenus de transmettre aux centres de pharmacovigilance les observations faites par les médecins-prescripteurs sur leurs thérapeutiques.

Les membres de la Commission de pharmacovigilance - qui dépend de l'Afssaps - réalisent une évaluation scientifique des informations recueillies. L'Afssaps procède à une évaluation du bénéfice-risque, puis informe son ministère de tutelle des mesures à prendre : demande d'une enquête, modification des contre-indications, restriction au niveau des indications, et, en cas d'effets secondaires intolérables, retrait immédiat du médicament du marché. Enfin, l'Afssaps œuvre en étroite collaboration avec l'Agence européenne qui coordonne les réseaux nationaux de pharmacovigilance ainsi qu'avec l'OMS.

Annexe C
Les différentes formes galéniques des médicaments

Galénique : partie de la pharmacie qui concerne la forme et la composition des médicaments. Le mot vient du nom de Gallien, médecin de l'empereur romain Marc Aurèle qui prépara et mit au point des mélanges complexes de produits végétaux dans des formes définies : pilules, emplâtres, pommades....

Il existe quatre formes de médicaments et de modes d'administration :

Voie orale ou buccale : le produit est absorbé par l'intestin grêle et distribué à l'organisme par la circulation sanguine. Exemple : poudres, comprimés, gélules, tablettes, pâtes, pastilles, sirops...

Voie parentérale : le produit est injecté à travers la peau à l'aide d'une seringue stérile. Exemple : préparations injectables, sous-cutanées, intramusculaires, intraveineuses, intra-artérielles, locales...

Voie transmuqueuse : le produit agit directement sur la muqueuse, comme la muqueuse nasale, respiratoire, rectale, vaginale. Exemple : aérosols, poudres à inhaler, ovules, suppositoires...

Voie cutanée : le produit est appliqué directement sur la peau. Exemple : pommades, lotions, timbres, patch...

Annexe D
Personnes interrogées

Nous remercions toutes les personnes citées ci-dessous pour le temps qu'elles nous ont accordé. Leurs points de vue et leurs idées nous ont été très précieux dans l'élaboration de ce travail.

Madame **AMEYE Véronique**, Directeur des Affaires publiques, Aventis.

Monsieur **BAIL Jean-Noël**, Directeur des Affaires Economiques et Gouvernementales, GlaxoSmithKline.

Monsieur **BALLET François**, Vice président, Opérations Recherche et Développement France, Directeur du Centre de Recherche de Paris, Aventis Pharma.

Madame **BARTOLI Fabienne**, Chargée de mission, Direction de la Prévision et de l'Analyse Economique (Politique industrielle et Innovation), Ministère de l'Economie, des finances et de l'industrie.

Madame **CAMPION Marie-Danièle**, Chargée de mission au Cabinet de Nicole Fontaine, Ministère de l'Economie, des finances et de l'industrie.

Monsieur **CHARMEIL Olivier**, Président directeur général de la filiale France, Sanofi-Synthélabo.

Monsieur **DAMBRICOURT Olivier**, Conseiller technique au Cabinet de Nicole Fontaine Ministère de l'Economie, des finances et de l'industrie.

Monsieur **DE GARIDEL Marc**, Président Directeur Général, Amgen.

Monsieur **DEHECQ Jean-François**, Président Directeur Général, Sanofi-Synthélabo.

Madame **GARASSINO Emmanuelle**, Responsable Observatoire des Métiers de l'Emploi et de la Formation, LEEM.

Madame **GIRI Isabelle**, ancienne directrice, LIR.

Monsieur **JACOBZONE Stéphane**, Economiste, OCDE.

Monsieur **LAMBOUROUD Alban**, Chargé de mission Service juridique et fiscal, LEEM.

Monsieur **LEMOINE Bernard**, vice-président délégué, LEEM.

Monsieur **LE SOURD Pierre**, Président de BMS-UPSA et Président du LEEM.

Monsieur **LHOSTE François**, Conseiller Economique auprès du Haut Fonctionnaire de la Défense, Ministère de la santé.

Monsieur **MARMOT Jean**, Président de Chambre, Cour des Comptes.

Monsieur **MATHIEU Gérard**, Chargé de la sous-direction ITVM, SIMAP - DIGITIP.

Monsieur **PAU Bernard**, Directeur scientifique, Département Sciences de la vie, CNRS.

Monsieur **RENAUDIN Noël**, Président de Chambre, Commission Economique des Produits de Santé.

Monsieur **SÉGARD Lionel**, Directeur Général, INSERM-TRANSFERT.

Monsieur **YZERMANN Jean-Marc**, Président de la Commission Economie de l'Officine, Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France.

Monsieur **VERON Didier**, Directeur des affaires économiques et de la communication, groupe IPSEN.