

Document de travail n°13

La compétitivité de l'industrie française du médicament



Coe-Rexecode

NOVEMBRE 2009

Ce document de travail a été réalisé par :



Denis
FERRAND

Docteur en économie de l'Université Pierre Mendès-France de Grenoble, Denis FERRAND est Directeur Général de Coe-Rexecode depuis décembre 2008. Il est également directeur de la Conjoncture et des Perspectives.

Après avoir été enseignant chercheur à l'Université de Grenoble et avoir conduit des études de terrain en Thaïlande et Corée du sud dans le cadre de sa thèse de doctorat, Denis FERRAND rejoint Rexecode en 2000 en tant qu'économiste. Il a notamment assuré l'analyse de la conjoncture de la France, de la zone euro et des pays d'Asie émergente.

Il participe au titre d'expert aux travaux de la Commission permanente de concertation pour l'industrie et intervient dans le Groupe technique de la Commission des comptes de la Nation.

Il est chargé du cours d'analyse de la conjoncture à l'Institut Gestion de Patrimoine de l'Université Paris-Dauphine.

avec la participation de :

Sophie HAINCOURT, Jacques ANAS, Grégori COLIN

Coe-Rexecode

Direction

Michel DIDIER, président • Jean-Michel BOUSSEMART, délégué général • Denis FERRAND, directeur général
Alain HENRIOT, directeur délégué • Jacques ANAS, directeur des indicateurs économiques et des modèles statistiques
Gilles KOLEDA, directeur des études • Françoise BOLLOT, directrice de la communication

Conjoncture

Denis FERRAND : *directeur pour la conjoncture et les perspectives*

France, Benelux, Japon, compétitivité, conjoncture de l'industrie • Tél. 01 53 89 20 86 • dferrand@coe-rexecode.fr

Stéphanie CHORT : Espagne, Italie, Amérique latine, compétitivité France • Tél. 01 53 89 20 93 • schort@coe-rexecode.fr

Carole DENEUVE : Allemagne, Pays de l'Est, Europe du Nord, Turquie, immobilier et construction, biens d'équipement • Tél. 01 53 89 20 74 • cdeneuve@coe-rexecode.fr

Alain HENRIOT : zone euro, Royaume-Uni, échanges mondiaux - Tél. 01 53 20 80 - ahenriot@coe-rexecode.fr

Thuy Van PHAM : Asie émergente, Chine • Tél. 01 53 89 20 96 • vpham@coe-rexecode.fr

Études et modélisation

Antonin ARLANDIS : télécommunication et macro-économie • Tél. 01 53 89 20 88 • aarlandis@coe-rexecode.fr

Amandine BRUN-SCHAMMÉ : emploi et protection sociale • Tél. 01 53 89 20 81 • abrun-schamme@coe-rexecode.fr

Stéphane CIRIANI : télécommunication et macro-économie • Tél. 01 53 89 20 82 • sciriani@coe-rexecode.fr

Gilles KOLEDA : politique économique, environnement et croissance • Tél. 01 53 89 20 87 • gkoleda@coe-rexecode.fr

David FAURE : environnement • Tél. 01 53 89 20 76 • dfaure@coe-rexecode.fr

Indicateurs, enquêtes et système d'information

Jacques ANAS, *directeur des indicateurs économiques et des modèles statistiques* • 01 53 89 20 89 • janas@coe-rexecode.fr

Dominique DALLE-MOLLE, *États-Unis, Canada, Royaume-Uni, NTIC, matières premières, séries quotid. financiers* • 01 53 89 20 95 • ddalle-molle@coe-rexecode.fr

Aurélien HEUZÉ, *enquête Trésorerie, indicateurs Coe-rexecode, zone euro*

Marie-Claude KONATÉ, *France, Asie, finances publiques, coûts salariaux, construction, commerce intern.* • 01 53 89 20 94 • mckonate@coe-rexecode.fr

Christine RIEFFEL, *autres pays de l'Union européenne, Amérique latine, pays de l'Est, énergie, métaux* • 01 53 89 20 84 • crieffel@coe-rexecode.fr

Documentation, Informatique et site web

Murielle PREVOST • 01 53 89 20 83 • mprevost@coe-rexecode.fr

Fabienne BESSON-LHOSTE • 01 53 89 20 92 • fbesson-lhoste@coe-rexecode.fr

Sylvie FOUTRIER Van LEEUWEN • 01 53 89 20 98 • sfoutrier@coe-rexecode.fr

Dominique DALLE-MOLLE, *réseau informatique* • 01 53 89 20 95 • ddalle-molle@coe-rexecode.fr

Régine GAYET • 01 53 89 20 71 • rgayet@coe-rexecode.fr

Administration et gestion

Maria LAHAYE, *administration générale* • 01 53 89 20 99 • mlahaye@coe-rexecode.fr

Régine GAYET, *imprimerie, relations avec les adhérents* • 01 53 89 20 71 • rgayet@coe-rexecode.fr

Martine GRANGÉ, *secrétariat et publications* • 01 53 89 20 90 • mgrange@coe-rexecode.fr

Françoise SAINT-LOUIS, *secrétariat* • 01 53 89 20 89 • fsaint-louis@coe-rexecode.fr

Conseil d'Administration

Michel DIDIER, *Président* • Pierre SIMON, *co-Président* • Jacques-Henri DAVID, *Président d'honneur* • Gérard WORMS, *Président d'honneur*

Pierre GADONNEIX, *Vice-président* • Antoine GENDRY, *Trésorier*

Administrateurs : Patrick BERNASCONI • Jean-Louis BOUVIER • Michel CICUREL • Jean-François CIRELLI • Philippe CITERNE

Martine CLEMENT • Jean DESAZARS de MONTGAILHARD • Xavier FELS • Eric HAYAT • Yvon JACOB • Philippe LAMOUREUX

Philippe LEMOINE • Gérard de LA MARTINIÈRE • Vivien LEVY-GARBOUJA • Gilles de MARGERIE • Gervais PELLISSIER

Jean-François PILLIARD • Vincent REMAY • Didier RIDORET • Frédéric SAINT-GEOURS • Guy SALZGEBER • Jean-Charles SIMON

Jean-François VEYSSET • Bruno WEYMULLER

Sommaire

I -	Les tendances récentes de l'activité, de la compétitivité et de l'attractivité de l'industrie française du médicament	7
	Une industrie au premier rang européen mais dont l'avance s'érode	7
	Une industrie créatrice d'emplois jusqu'à une période récente	8
	La croissance de la demande de médicaments reste supérieure à celle du PIB	9
	Une industrie de plus en plus extravertie	12
	Des échanges extérieurs de médicaments excédentaires dans le cas de la France	14
	Les parts de marché à l'exportation de médicaments ont reculé depuis la fin des années 1990	15
	La France reste la première terre d'accueil des investissements directs étrangers en nombre de projets parmi les pays européens	17
	Conclusion d'étape	18
II -	Les transformations du modèle économique de l'industrie du médicament	20
	L'intervention de la sphère publique dans le domaine de la production et de la distribution de médicaments	20
	La chaîne de valeur de l'industrie du médicament	22
	Les défis auxquels sont confrontés les groupes pharmaceutiques	25
	L'enjeu des biomédicaments	27
	Les bouleversements organisationnels associés à l'émergence des biomédicaments	28
	Conclusion d'étape	32
III -	Les déterminants de la compétitivité de l'industrie française du médicament	33
	Coût et productivité de la main-d'œuvre dans l'industrie pharmaceutique	34
	L'imposition du capital	39
	L'image des produits pharmaceutiques français	42
	La position de la France dans le domaine de la R&D pharmaceutique	45
	La position de la France dans l'attractivité des essais cliniques	47
	La position de la France dans le développement des industries de biotechnologie	49
	Les pôles de compétitivité	54
	Conclusion générale	57

La compétitivité de l'industrie française du médicament

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 de médicaments.

Le premier défi est un changement profond du modèle économique de l'innovation pharmaceutique avec le rôle croissant des biotechnologies. Celle-ci entraîne une 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 médicaments sur notre territoire. Cette problématique renvoie à la question classique de la compétition par les coûts et de façon plus générale, à celle des paramètres institutionnels de la compétitivité.

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 opérant en 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. Les réponses à ces défis sont un enjeu à la fois de santé publique et de croissance économique.

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.

On peut penser 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. Les médicaments seront de plus en plus adaptés au profil du patient et intégrés dans la chaîne de soins. 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'intégralité de la chaîne complète du médicament sur notre territoire.

Une industrie du médicament forte est aussi un atout pour la croissance économique et pour l'emploi. Une tendance à la concentration des sites de production au niveau mondial s'opère ce qui se traduit par une multiplication des échanges mondiaux. Surtout, la demande mondiale de médicament augmente plus rapidement que le produit intérieur brut. Les dépenses en pharmacie augmentent avec le niveau de vie et sont tirées à la hausse par les évolutions démographiques. 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.

Au-delà de l'intérêt d'un secteur dégagant jusqu'à présent un excédent commercial, d'autres arguments peuvent être avancés pour soutenir que la France dispose d'un avantage comparatif dans l'industrie du médicament : a) l'économie française dispose déjà d'une industrie du médicament bien implantée sur le territoire fruit de l'héritage de grands inventeurs et innovateurs, b) notre système de formation est considéré comme bon, la main d'œuvre est jugée comme étant de qualité (médecins, pharmaciens, ingénieurs, techniciens...), et l'industrie du médicament est fortement intensive en personnel qualifié, c) notre marché national est de grande taille 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.

Maintenir et plus encore développer une industrie du médicament forte et compétitive constitue un facteur favorable à la croissance économique globale et donc à l'emploi.

C'est dans l'aptitude du système productif en son ensemble à apporter des réponses adaptées aux deux défis de la compétitivité par l'innovation, notamment dans le domaine des biomédicaments, et de la compétitivité par les coûts associée notamment au développement du marché des médicaments génériques que résidera le potentiel de développement de cette industrie.

Cette étude est organisée en trois temps. Nous présentons tout d'abord les tendances récentes de l'activité, de la compétitivité et de l'attractivité de l'industrie française du médicament. Il apparaît que, si l'industrie française du médicament demeure à la première place européenne, ses parts de marché à l'exportation ont eu tendance à s'éroder. Les échanges extérieurs de médicament continuent de dégager un solde largement excédentaire. Toutefois, le taux de couverture des importations de médicament par les exportations de ce même type de produit tend à s'affaiblir. La compétitivité révélée par ce type d'indicateurs reste bonne mais elle paraît s'éroder.

Cette érosion s'opère alors que des changements profonds bouleversent le modèle économique historique de l'industrie du médicament ainsi que nous le verrons dans une deuxième partie. Historiquement organisée autour de l'exploitation des applications de molécules chimiques au domaine de la santé, l'industrie du médicament est marquée par l'émergence régulière du secteur des biotechnologies de santé et par l'arrivée d'un nombre croissant de brevets dans le domaine public. Les acteurs du marché sont ainsi confrontés à un véritable changement de paradigme technologique qui induit une réorganisation des *process* le long de la chaîne de valeur du médicament, d'une part, et par une concurrence accrue par les coûts associée à la « généricisation » accélérée de médicaments sur lesquels reposaient leur développement, d'autre part. En particulier, l'émergence des médicaments issus de la biotechnologie pose la question de l'organisation et de la compétitivité de la chaîne qui va de la recherche fondamentale à l'application de procédés biotechnologiques au domaine de la santé.

C'est à l'aune de ces deux principaux défis que sont examinés dans une troisième partie les déterminants de la position compétitive de l'industrie française du médicament. Face au défi posé par la « généricisation » accrue des médicaments, ce sont notamment les aspects coût relatif de la production mais également de l'image du produit de l'industrie pharmaceutique française qui sont examinés. Face au défi posé par l'émergence des biotechnologies, ce sont les questions liées à la position de l'industrie française du médicament dans l'économie de la connaissance et de l'innovation qui sont analysées.

Sur ces deux dimensions, il apparaît que la position de l'industrie française du médicament est fragilisée. La première position française dans la production de médicaments au sein de l'espace européen ne sera maintenue que si des réponses appropriées sont apportées aux bouleversements du modèle économique de cette industrie. Cela passe par le soutien aux

mutations du paysage industriel sous un double aspect défensif et offensif et notamment un soutien à l'investissement dans les biotechnologies de santé.

Cette étude présente une analyse des déterminants de la compétitivité à même de fournir la représentation la plus exhaustive possible de la position compétitive de l'industrie française du médicament. Chaque fois que cela était possible, nous avons mis en évidence la situation de l'industrie française de ce secteur par rapport à ses concurrentes européennes.

- | -

Les tendances récentes de l'activité, de la compétitivité et de l'attractivité de l'industrie française du médicament

Une industrie au premier rang européen mais dont l'avance s'érode

Avec une production estimée par l'EFPIA à un peu moins de 35 milliards d'euros en 2007, l'industrie pharmaceutique opérant en France est au premier rang européen depuis 1995. Selon les estimations de l'OCDE, elle s'inscrivait au troisième rang mondial en 2006, derrière les Etats-Unis et le Japon, devant l'Allemagne et le Royaume-Uni. En 2006, la production pharmaceutique en France, évaluée en dollars courants était équivalente à un quart de la production américaine. Vingt ans plus tôt, la production en France était équivalente à 29 % de la production américaine, traduisant une érosion du poids relatif de l'industrie française.

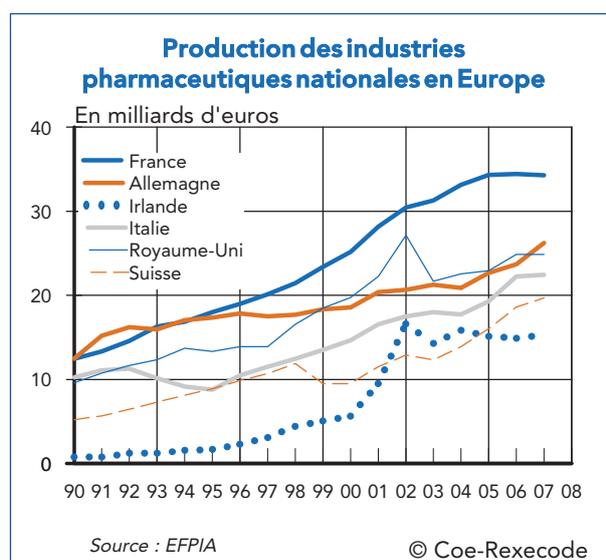
La première place au classement européen de l'industrie pharmaceutique opérant en France n'a pas été remise en cause depuis 1995 malgré une tendance à la réorganisation de la production autour des principaux pays à prix libres (Allemagne, Royaume-Uni, Suisse). L'émergence de l'Irlande à la fin des années 1990 et au début des années 2000 avait également rebattu les cartes de la répartition géographique de la production européenne. Cette émergence s'appuyait notamment sur une spécialisation dans le domaine de la production du principe actif, activité hautement capitalistique pour laquelle la faible imposition relative des bénéfices conférait un avantage d'attractivité au site irlandais. Depuis 2002, cet avantage comparatif irlandais semble avoir perdu de son importance comme en témoigne la stagnation de la production sur ce site.

Le poids de l'industrie pharmaceutique au sein de l'économie française est sur une tendance croissante. La valeur ajoutée de cette industrie dans la somme des valeurs ajoutées de l'ensemble des branches a progressé de 0,54 % à la fin des années

1990 à 0,85 % en 2007. Au cours de cette période, la croissance de la valeur ajoutée en volume de l'industrie pharmaceutique française a été de 8 % par an, celle de l'ensemble de l'économie a été de 2,1 %.

Fruit notamment d'une concertation efficace entre l'Etat et les opérateurs industriels, au moyen de l'accord-cadre de la politique conventionnelle État-industrie de janvier 1994, de l'accord sectoriel de juillet 1999 et du nouvel accord-cadre de juin 2003, cette première place européenne est toutefois menacée.

La croissance de la production de l'industrie pharmaceutique française a fortement décéléré depuis le début des années 2000. Estimé en valeur, le niveau de la production est identique en 2007 à son niveau de 2005. En revanche, le chiffre d'affaires des entreprises du médicament aurait progressé de 2,7 % en 2008 par rapport à 2007 selon le LEEM-Les entreprises du médicament.



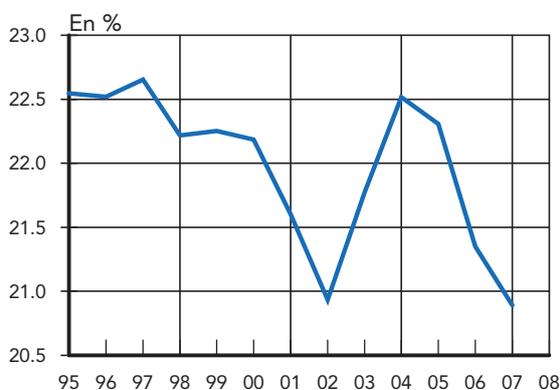
Nous ne disposons pas d'éléments de comparaison à l'échelle européenne pour 2008.

A l'inverse de la situation française, la production pharmaceutique en Allemagne tend à accélérer de nouveau depuis quelques années. Elle a progressé, en valeur, de 7,6 % par an entre 2005 et 2007 pendant qu'elle stagnait en France. En conséquence, alors que la part de l'industrie pharmaceutique opérant en France dans l'ensemble de la production pharmaceutique des quinze premiers pays membres de l'Union européenne était de 22,3 % en 1999 et de 22,5 % en 2004, elle est tombée à 20,9 % en 2007. Une telle proportion avait été transitoirement atteinte en 2002, notamment sous l'effet de l'accélération temporaire des productions irlandaise et britannique. L'affaiblissement récent de la part de l'industrie pharmaceutique française dans l'ensemble européen paraît cependant moins relever de phénomènes transitoires qu'elle ne révèle une érosion tendancielle. Celle-ci s'observe également à l'examen des parts de marché à l'exportation (voir infra). Les exportations de produits pharmaceutiques effectuées depuis la France reculent notamment par rapport aux exportations depuis l'Allemagne.

Une industrie créatrice d'emplois jusqu'à une période récente

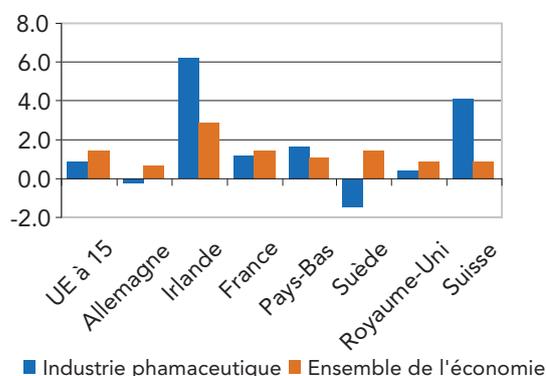
L'affaiblissement récent de la production pharmaceutique en France relativement à l'ensemble européen vient menacer un secteur qui, jusque dans les années récentes, a été l'un des principaux pourvoyeurs de créations nettes d'emplois industriels. Dans la plupart des pays européens, le taux de croissance annuel moyen de l'emploi dans l'industrie pharmaceutique entre 2000 et 2007 est supérieur à celui de l'ensemble des branches industrielles, voire de l'économie. Dans le cas de la France et selon les estimations de l'EFPIA, l'emploi dans l'industrie pharmaceutique a progressé de 1,2 % par an en moyenne de 2000 à 2007, soit à un rythme légèrement inférieur à la progression de l'emploi dans l'ensemble de l'économie (1,4 % par an). Il a reculé de 1,8 % par an en moyenne dans l'ensemble des branches industrielles. La croissance de l'emploi est moins forte que celle observée au cours de la même période dans des petits pays qui ont fait le choix explicite d'une spécialisation dans ce type d'activité (Suisse, Irlande). Surtout, elle tend à ralentir : la croissance des effectifs n'a plus été que de 0,3 % en 2007 en France et l'industrie pharmaceutique a

Part de la production pharmaceutique française dans la production des 15 principaux pays de l'Union européenne



Source : EFPIA

Taux de croissance annuel moyen de l'emploi entre 2000 et 2007



Source : Eurostat et EFPIA

© Coe-Rexecode

probablement cessé d'être créatrice nette d'emplois en 2008.

Plus encore, une étude réalisée en 2007 par le cabinet AD Little à la demande du LEEM sur la projection des métiers de l'industrie pharmaceutique à l'horizon 2015 avait mis en évidence un risque important de recul de l'emploi dans ce secteur. Selon cette étude, les enjeux en matière d'effectifs concernent principalement les populations de production, d'une part, et de promotion et commercialisation d'autre part, les autres fonctions de support étant affectées de manière proportionnelle.

Plus précisément, le recul attendu par AD Little du nombre de personnels de promotion-commercialisation et notamment de visiteurs médicaux s'explique par plusieurs mutations dans le modèle économique de l'industrie du médicament :

- la montée des médicaments génériques qui vient diminuer le nombre de produits promus,
- l'évolution des portefeuilles produits des laboratoires vers des produits de spécialistes hospitaliers,
- la mise en place de la charte de la visite médicale et le renforcement de la régulation sur la visite médicale,
- l'apparition de nouvelles cibles de croissance notamment à l'international,
- enfin, empiriquement, le rapport du nombre de délégués médicaux au nombre de médecins serait dans le haut de la fourchette des pays européens en France.

L'étude de AD Little relevait également que les effectifs de production en France sont sous la menace de la faiblesse relative de la bioproduction et de l'absence de façonniers de taille critique (voir infra). Dans le domaine de l'emploi de production, les principaux facteurs d'évolution de la production sont :

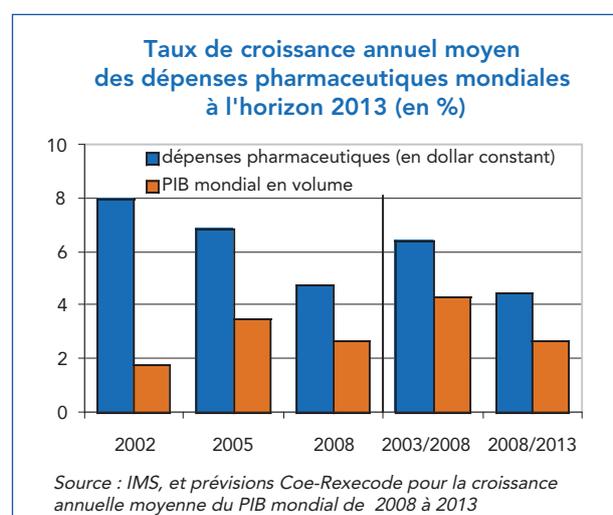
- les rationalisations industrielles à l'œuvre dans de nombreux groupes entraînant des fermetures de sites et leur transfert vers des façon-

niers. Le deuxième élément clé réside dans la liaison entre le cycle de vie des produits et celui des sites de production car de nombreux sites ont été construits à l'occasion d'un grand lancement.

- l'essor de la bioproduction dans l'offre de médicaments : il défavorise indirectement la France restée majoritairement positionnée sur les productions chimiques (en dehors des vaccins)
- l'évolution des volumes exportés, historiquement, les volumes exportés ont largement contribué à la croissance de la production française. Le développement accéléré de l'Asie conduit les principaux laboratoires à y implanter des sites de production qui pourraient limiter les volumes exportés
- les gains de productivité « mécaniques » dus à l'externalisation

La croissance de la demande de médicaments reste supérieure à celle du PIB

La demande mondiale de médicament a augmenté jusqu'au début des années 2000 à un rythme deux fois plus rapide que la croissance du produit intérieur brut. Si la croissance du secteur est appelée



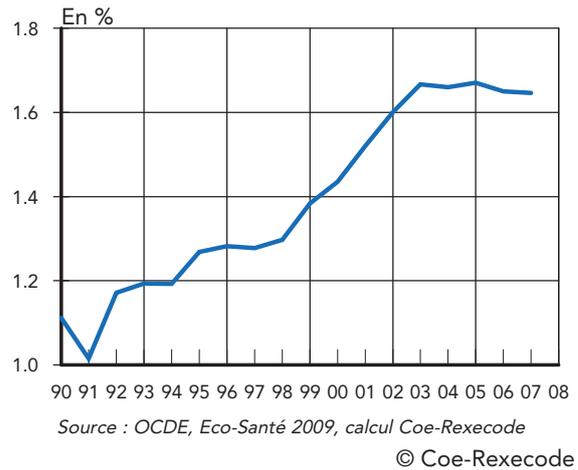
à se modérer au cours des cinq prochaines années, elle resterait durablement supérieure à celle du PIB. Maintenir voire développer une industrie du médicament forte et compétitive constitue alors un facteur favorable à la croissance économique globale et donc à l'emploi.

Depuis 1990 au moins, la consommation mondiale de médicaments croît plus rapidement que le PIB mondial. Entre 2003 et 2008, la croissance mondiale du marché du médicament a été de l'ordre de 6,4 % (en dollars constants) dans un contexte de croissance économique mondiale forte (4,2 % par an en volume). Les deux grandeurs ne sont pas directement comparables, l'une étant estimée en volume (le PIB), celle du marché mondial du médicament étant exprimée en valeur (en dollars constants). Selon IMS, le marché pharmaceutique mondial a été en croissance de 4,8 % en 2008 à taux de change constant atteignant 775 milliards de dollars de ventes totales. Sa croissance a fléchi par rapport à 2007 quand elle avait été de 6,6 % (et de 6,4 % en moyenne chaque année de 2003 à 2008). Le taux de croissance du marché du médicament en 2008 est le plus faible de ces dix dernières années ce qui confirme la tendance à la décélération du marché mondial observée ces dernières années.

Du fait de cette croissance relative du marché mondial du médicament, la part des dépenses pharmaceutiques mondiales dans le PIB en valeur a progressé de 1,15 à 1,67 % entre 1990 et 2005. Elle a légèrement diminué depuis pour revenir à 1,64 % en 2007. Cette part est proche de 2 % dans le cas des Etats-Unis en 2007, elle était de 1,2 % en 1995. Elle est de 1,8 % du PIB en France (1,55 % en 1995) et de 1,6 % dans les pays membres de la zone euro. La France est le quatrième pays de l'OCDE en termes de dépenses pharmaceutiques par habitant en 2007 derrière les Etats-Unis, le Canada et la Grèce.

Les français continuent de consommer plus de médicaments que leurs voisins européens selon le chiffre d'affaires du secteur rapporté au nombre d'habitants. Selon la DREES (les comptes nationaux de la santé en 2008), l'importance de cette

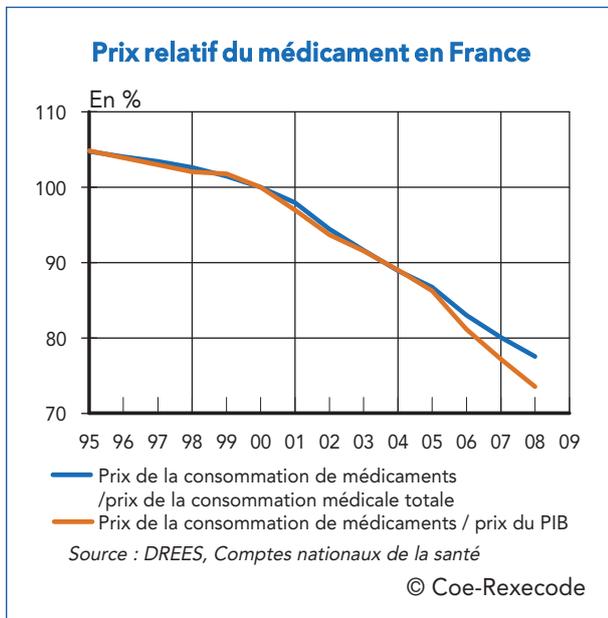
Poids des dépenses de médicament rapportées au PIB dans les pays de l'OCDE



consommation par tête provient de la structure de la consommation pharmaceutique française, caractérisée par un poids élevé de produits à la fois plus récents et plus coûteux, et par un développement du marché des génériques un peu plus limité que dans l'ensemble des pays européens. Les niveaux de consommation de médicaments n'ont cependant cessé de se rapprocher entre les huit principaux pays européens (Allemagne, Danemark, France, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Suisse, Pays-Bas) au cours des dernières années, principalement en raison de l'homogénéisation des pratiques médicales.

La tendance à la stabilisation du poids des dépenses de médicament dans le PIB en valeur en France s'explique en grande partie par un effet prix. En France, une progression relativement modérée en valeur de la consommation de médicaments masque une progression plus forte en volume. En 2008, la consommation de médicaments atteint 34,9 milliards d'euros. Elle progresse en valeur de 3 % par rapport à 2007, mais de 5,4 % en volume. Les prix ont ainsi reculé de 2,3 % en 2008.

Observé sur longue période, l'indice du prix du médicament se situe à l'indice 87,4 en 2008 pour



une base 100 fixée à 1995. Il a constamment été orienté à la baisse au cours de cette période. Le prix du PIB se situe pour sa part à l'indice 124,6 pour une base 100 fixée également à 1995. Le prix de la consommation de soins et de biens médicaux est à l'indice 118,1. Le prix relatif du médicament est ainsi sur une tendance baissière. Cette tendance paraît même s'accélérer au cours des années les plus récentes, notamment sous l'effet de la part de marché croissante détenue par les médicaments génériques.

Le marché français du médicament connaît par ailleurs de fortes disparités de croissance selon les segments de marché. Les ventes de médicaments génériques ont progressé de 6 % en 2008 par rapport à 2007, alors que le taux de croissance du chiffre d'affaires des médicaments remboursables n'a été que de 1,1 %. Le nombre de classes thérapeutiques comportant des génériques ne cesse d'augmenter (90 en 2008 contre 64 en 2002 sur un total de 348 classes thérapeutiques selon la DREES). Par ailleurs, chaque fois qu'ils peuvent se substituer à un *princeps*, les génériques représentent plus de 60 % des ventes en 2008 contre 43 % en 2003 de sorte que la part des génériques dans l'ensemble du marché des médicaments

remboursables est passée de 4,1 % en valeur en 2002 à 11 % en 2008. Les ventes de produits de prescription médicale facultative non remboursables ont par ailleurs fait un bond de près de 12 % en 2008 portées par un effet périmètre lié aux déremboursements de médicaments par l'assurance maladie.

Malgré la tendance au recul du prix relatif du médicament qui s'observe à l'échelle mondiale, les prévisions (en valeur) d'évolution du marché mondial du médicament proposées par IMS retiennent que la progression des dépenses pharmaceutiques mondiales en valeur resterait supérieure à celles du PIB au moins jusqu'à 2013. Les prévisions d'IMS pour la progression du marché mondial du médicament sont de 2,5 à 3,5 % pour 2009 et de 3 à 6 % de taux de croissance annuel moyen pour la période allant de 2008 à 2013.

Le ralentissement tendanciel de la croissance mondiale du marché masque un déplacement des zones de croissance avec une faible progression, sinon un recul, du marché nord-américain selon IMS (de -1 à 2 % de taux de croissance annuel moyen de 2008 à 2013), une progression de 3 à 6 % du marché européen (contre 6,4 % en taux de croissance annuel moyen de 2003 à 2008). A l'inverse, la progression des dépenses pharmaceutiques dans les économies émergentes d'Asie et d'Amérique latine serait de 11 à 14 % par an en moyenne de 2008 à 2013.

Les causes du ralentissement du marché de la pharmacie dans les économies développées tiennent notamment à la diminution du nombre de lancements de nouvelles molécules, à la « généralisation » accrue des grandes molécules du marché des produits de « généralistes », au développement de l'innovation dans des niches thérapeutiques aux indications limitées ou encore au renforcement des politiques de maîtrise des coûts de la santé.

Sous l'effet de ces tendances, un basculement des poids relatifs des différents marchés s'opère : ainsi la part des Etats-Unis dans les ventes mondiales

est tombée de 50 % au début des années 2000 à 38 % en 2008 avec une croissance de seulement 1,9 % en 2008. A l'inverse, la Chine est devenue le cinquième marché pharmaceutique mondial en 2008. Elle n'occupait que le dixième rang en 2003 et elle pourrait occuper la troisième place en 2012 selon IMS¹. En France, les ventes de produits pharmaceutiques représentent 5 % des ventes mondiales avec plus de 30 milliards de dollars pour l'année 2006.

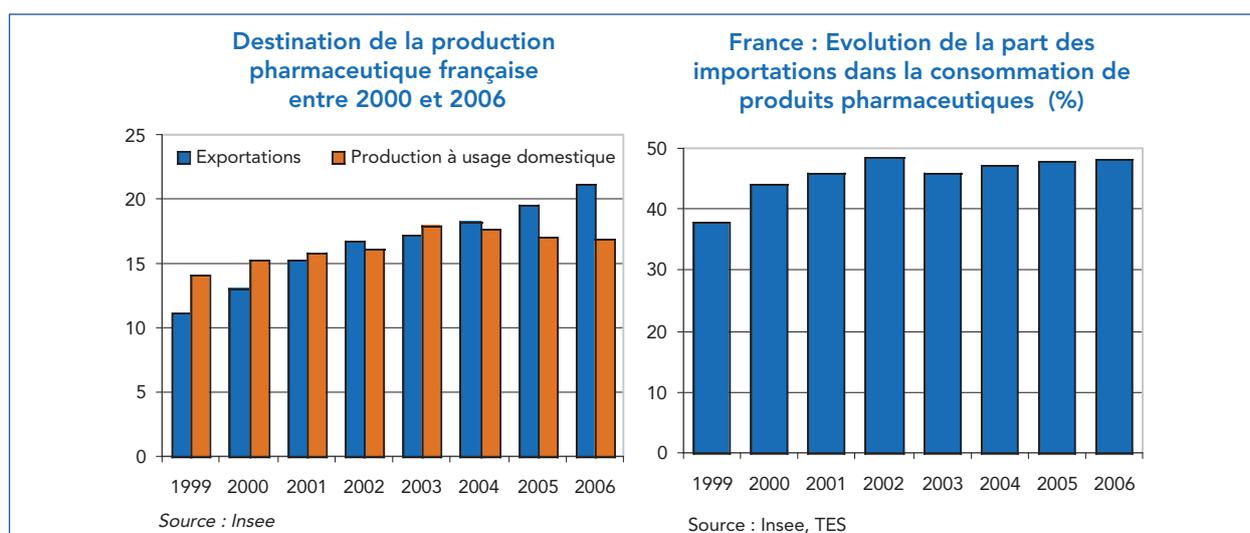
Sur plus longue période, les projections réalisées par la DGTPE dans le cadre du rapport triennal de la Commission européenne sur les conséquences du vieillissement relèvent que l'ensemble des dépenses de santé pourraient voir leur poids dans le PIB progresser de 1,5 point à l'horizon 2050 du fait notamment du vieillissement de la population et de la montée de la dépendance. Ce poids pourrait également progresser de 1,5 point de PIB (depuis 8 %) à l'échelle de l'ensemble de l'Union européenne d'ici à 2060.

De telles perspectives de développement à moyen comme à très long terme font du secteur du médicament un enjeu majeur pour les économies nationales disposant de ressources industrielles à

même de répondre à cette demande croissante. Elles supposent aussi une adaptation de l'outil de production et de commercialisation aux nouveaux gisements de croissance de la demande qui se situeront plus dans les zones émergentes qu'au sein des économies développées.

Une industrie de plus en plus extravertie

Le déplacement du centre de gravité du marché mondial du médicament se traduit par une ouverture croissante de cette industrie sur le marché mondial. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique française, le montant des exportations a dépassé le montant de la production à usage domestique dès 2004. En 2006, dernière année renseignée par l'Insee, le montant des exportations (y compris réexportations) est équivalent à 56 % du montant de la production de l'industrie pharmaceutique. Le développement des échanges extérieurs de médicaments est la conséquence d'une organisation continentale de l'activité résultant du choix d'implantation d'unités de production, choix souvent conduits à l'échelle internationale par les grands acteurs du secteur.



¹ IMS Pharma News, n°9, 10 juillet 2009

Cette extraversion accrue de l'industrie du médicament s'observe aussi à travers une tendance à l'accroissement de la pénétration du marché local par les importations. Le montant des importations rapporté à la consommation de produits pharmaceutiques était de 37,8 % en 1999 et de 44,2 % en 2000. Cette part est de 48,2 % en 2006, dernière année renseignée par les données de l'INSEE.

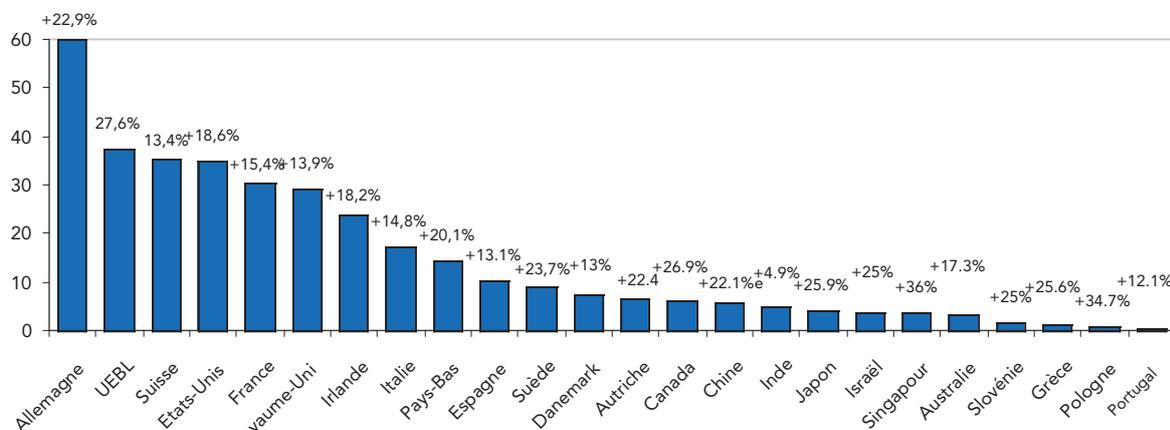
La progression soutenue des importations de médicaments n'est pas propre à la France. Elle semble même plus forte dans les autres pays européens. La part des importations françaises de médicaments dans les importations de l'Union européenne à 15 avait en effet reculé de 14 à 10 % entre 2000 et 2005, avant de remonter à 12 % en 2007 et 2008. La part des importations allemandes dans les importations européennes de médicaments est quant à elle passée de 15 % à 19 % sur la période 2000-2008. Elle est de fait le premier importateur européen.

La France est le cinquième exportateur mondial de produits pharmaceutiques en 2007 derrière l'Allemagne, l'ensemble constitué par la Belgique et le Luxembourg, les Etats-Unis et la Suisse (estimation sur la base des données de Chelem). Dans le cas de plusieurs pays, le montant des exporta-

tions dépasse celui de la production locale, situation reflétant probablement d'importants flux de réexportation de produits préalablement importés.

La position de l'industrie pharmaceutique française sur les marchés à l'exportation tend à s'affaiblir. Elle a perdu une place au rang des principaux pays exportateurs de médicaments depuis le début des années 2000. Les exportations françaises ont été d'un montant de près de 30 milliards de dollars en 2007 contre 14 milliards en 2001, soit une progression annuelle moyenne (en dollars courants) de 15 % entre 2001 et 2007 selon les données extraites de la base Chelem. Au cours de cette même période, la croissance annuelle moyenne des exportations de produits pharmaceutiques effectuées par les 24 principaux pays exportateurs a été de 18,5 % en dollars courants. Le classement en fonction du taux de croissance annuel des exportations fait figurer la France à la 17^e place parmi les 24 principaux pays exportateurs de médicaments. A l'échelle mondiale, c'est Singapour qui a connu la plus forte progression des exportations de médicaments entre 2001 et 2007 (+36 % de taux de croissance annuel moyen) et l'Inde qui a la plus faible croissance (+4,9 % par an).

Exportations de produits pharmaceutiques en 2007
(milliards de dollars et taux de croissance annuel moyen entre 2001 et 2007)



Source : Chelem

Des échanges extérieurs de médicaments excédentaires dans le cas de la France

Au niveau des pays membres de l'Union européenne à 27, les exportations de médicaments depuis les principaux pays sont en forte croissance. Le solde du commerce extérieur européen de médicaments a constamment été positif de 2000 à 2008, bien que la croissance annuelle moyenne des exportations européennes (12,7 % en euros) durant cette période ait été un peu plus faible que celle des importations (13,5 % sur l'ensemble de la période). L'essentiel de l'écart a toutefois été réalisé avant 2004. Depuis cette date, la progression des exportations européennes a ralenti à 7 % par an en moyenne, mais elle est redevenue supérieure à celle des importations (6,6 % par an en moyenne de 2004 à 2008). Mesurées en valeur, les importations européennes de médicaments ont été d'un montant de 121 milliards d'euros en 2007 et les exportations annuelles de 151 milliards d'euros.

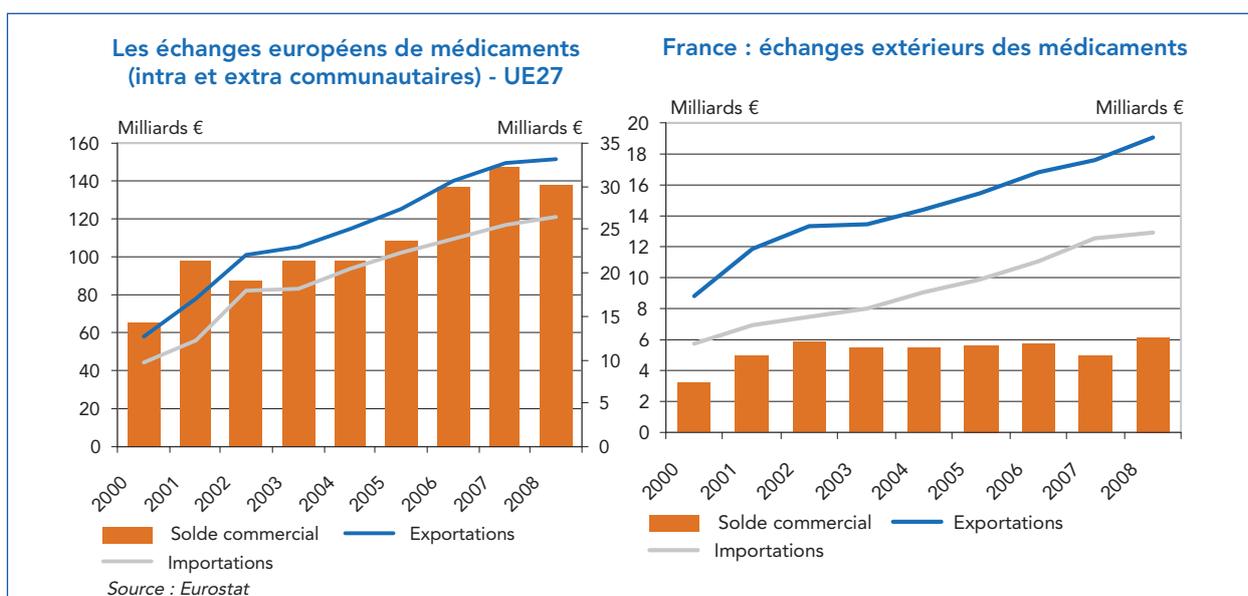
En France, le solde des échanges extérieurs de médicaments est très nettement positif. Il s'est fortement accru au cours de la période allant du

milieu des années 1990 à 2002 avant de plafonner. Il s'est redressé en 2008 à 6,1 milliards d'euros après 5 milliards en 2007 selon les estimations fournies par Eurostat. Il s'est également élevé à 6,1 milliards d'euros en rythme annualisé au cours du premier semestre 2009.

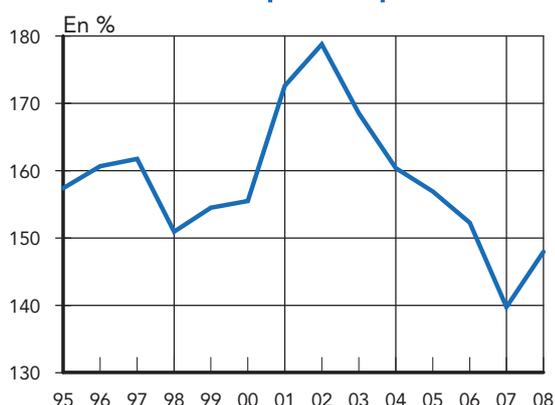
L'industrie du médicament jouit donc d'une position internationale forte à la fois relativement aux autres économies européennes mais également au sein du système productif opérant en France. Toutefois, plusieurs signes d'affaiblissement de cette position internationale privilégiée apparaissent.

Tout d'abord, la progression du solde excédentaire des échanges extérieurs de médicaments masque une tendance à l'érosion du taux de couverture des importations de ce type de produits par les exportations. Ce taux de couverture a culminé à près de 180 % en 2002 avant de retomber à 137 % en 2007 puis de remonter à 144 % en 2008.

Surtout, les parts du marché mondial à l'exportation du médicament détenues par les exportateurs opérant depuis la France ont eu tendance à s'effriter depuis la fin des années 1990 relativement à l'ensemble des exportateurs européens de médicament.



France : taux de couverture des importations de médicaments par les exportations



Source : Eurostat

© Coe-Rexecode

Les parts de marché à l'exportation de médicaments ont reculé depuis la fin des années 1990

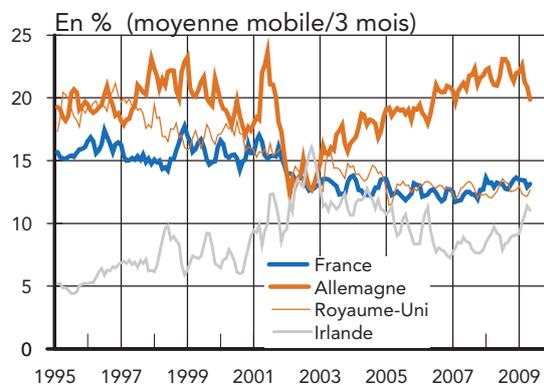
Depuis 1999, l'économie française en son ensemble a pâti d'un déficit de compétitivité sur les marchés à l'exportation. Celui-ci peut être illustré par le recul marqué de la part des exportations françaises de marchandises dans les exportations effectuées par l'ensemble des pays membres de la zone euro. Entre 1998 et 2007, la part des exportations françaises de marchandises dans les exportations de la zone euro a reculé de 16,9 % à 13,2 %. Elle s'est stabilisée depuis à ce niveau. A titre d'illustration, et toutes choses égales par ailleurs, le montant des exportations françaises de marchandises en valeur aurait été en 2008 d'un montant supérieur de 117 milliards d'euros à celui observé si la part de marché des exportations françaises avait été stabilisée à son niveau de 1998, soit un montant équivalent à 6 % du PIB en valeur de 2008. Compte tenu du niveau de productivité moyen dans l'économie (estimé par le rapport du PIB en valeur à l'emploi intérieur total, soit 74 450 euros par emploi), approximativement 1,5 million d'emplois n'ont pas été créés ou préservés du seul fait du recul des parts de marché

des exportations françaises de marchandises par rapport à nos concurrents de la zone euro. Cette évaluation doit toutefois être corrigée à la baisse, dans des proportions délicates à estimer, du fait de la fuite à l'importation qu'aurait nécessairement impliquée l'accroissement du montant des exportations.

L'industrie du médicament n'a pas échappé à cette tendance générale. Entre 1998 et 2008, la part des exportations françaises de médicaments dans les exportations de médicaments effectuées par les quinze premiers pays membres de l'Union européenne a reculé de 15,4 % à 13,2 % selon les données fournies par Eurostat. Un repli significatif a été observé en 2002. Il s'est poursuivi jusqu'en 2007, année durant laquelle cette part est tombée à 12,2 %. Elle s'est en revanche redressée en 2008, et s'est stabilisée au premier semestre 2009, période durant laquelle elle est de 13,3 %. La part des exportations françaises dans les exportations des pays membres de la zone euro a reculé plus significativement encore : elle a chuté de 21,7 % en 1998 à 16 % en 2008.

Si la part des exportations françaises de médicaments dans les exportations de médicaments effectuées par les 15 premiers pays membres de

Part des exportations de médicaments des principaux pays de l'UE dans les exportations totales de médicaments de l'UE à 15



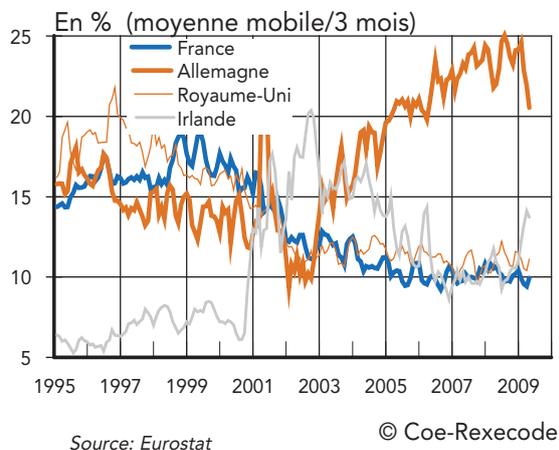
Source: Eurostat

© Coe-Rexecode

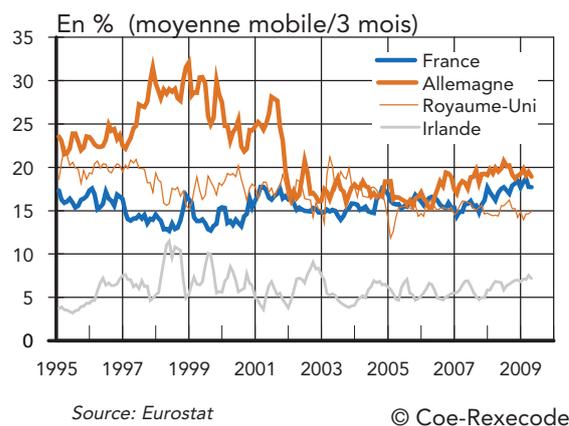
L'Union européenne avait été stabilisée en 2008 à hauteur de son niveau de 1998, alors le montant des exportations effectuées depuis la France aurait été de 22,4 milliards d'euros en 2008 et non pas de 19,1 milliards d'euros comme estimé par Eurostat. Compte tenu d'une valeur de la production rapportée au nombre d'emplois dans la branche du médicament équivalente à 332 000 euros par emploi, on peut estimer à 9 800 postes le nombre d'emplois qui n'ont pas été créés ou préservés dans l'industrie du médicament opérant en France du fait de l'érosion de la part de marché à l'exportation. Là encore, cette évaluation doit être corrigée à la baisse, dans des proportions délicates à estimer, du fait de la fuite à l'importation qu'aurait probablement impliquée l'accroissement du montant des exportations. Ce calcul n'est fourni ici qu'à titre indicatif du manque à gagner en termes de production et d'emplois qui a pu résulter du déficit de compétitivité sur les marchés à l'exportation relativement aux pays membres de l'Union européenne.

Le recul de la part de marché à l'exportation de l'industrie française du médicament s'est expliqué dans un premier temps par la montée du poids de

Part des exportations de médicaments des principaux pays de l'UE dans les exportations intra-européennes de médicaments de l'UE à 15



Part des exportations de médicaments des principaux pays de l'UE dans les exportations extra-européennes de médicaments de l'UE à 15



l'Irlande dans les exportations européennes. L'Irlande a réalisé 14 % des exportations européennes en 2002 contre 5 % en 1996. Le poids de l'Irlande dans les exportations européennes de médicaments a ensuite eu tendance à reculer pour repasser en-dessous de 10 % dès 2005. De manière plus récente, le recul relatif de la part de marché des exportateurs français de médicaments a pour contrepartie la progression de la part détenue par les exportateurs allemands. Après avoir chuté en 2002 à près de 14 %, la part des exportations allemandes de médicaments dans les exportations européennes s'est nettement réorientée à la hausse. Elle a été de 21,9 % en 2008, dépassant ainsi son précédent record à la hausse touché en 1998 (21,7 %). En revanche, la part des exportations allemandes s'est affaiblie au cours du premier semestre 2009, période durant laquelle elle est retombée à 21,2 %.

Le recul de la part des exportations françaises de médicaments dans les exportations européennes de médicaments s'explique principalement par un recul de la part du marché européen détenu par les exportateurs français. La part des exportations françaises à destination des pays membres de l'Union européenne à 27 dans les exportations des

15 premiers pays membres de l'UE vers l'UE à 27 a chuté de 17 % en 1998 à 10 % en 2008. Les exportations de médicaments vers l'Union européenne à 27 sont les destinations de 46 % de l'ensemble des exportations françaises de médicaments. Ce recul de la part de la France dans les exportations à destination des pays membres de l'Union européenne s'est effectué en premier lieu en faveur des exportations depuis l'Allemagne.

A l'inverse, la part des exportations françaises de médicaments à destination de pays situés hors de l'Union européenne dans l'ensemble des exportations effectuées par les pays membres de l'UE à 15 a eu tendance à progresser. Elle est de 17,4 % en 2008 contre 13,8 % en 1998.

Les observations précédentes décrivent ainsi une perte d'influence des exportations françaises de médicaments sur le marché européen et à l'inverse une présence renforcée sur les marchés situés hors des pays membres de l'Union européenne.

La France reste la première terre d'accueil des investissements directs étrangers en nombre de projets parmi les pays européens

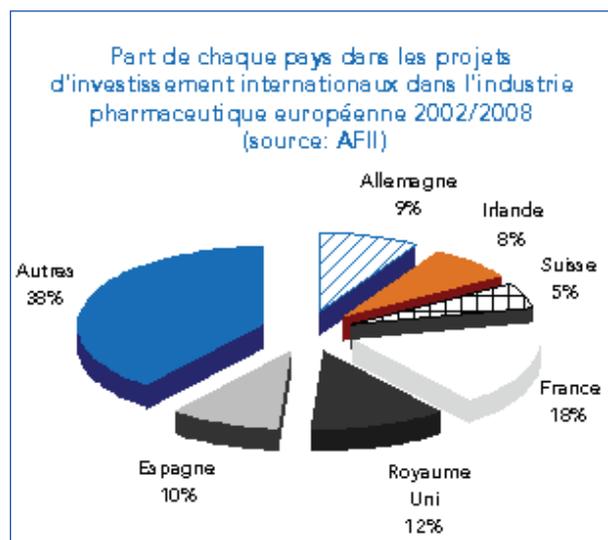
Si les parts de marché à l'exportation de l'industrie française du médicament ont eu tendance à s'éroder, la France reste en revanche un pôle d'attractivité important de l'investissement international dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

En l'absence de statistiques sectorielles précises quant aux montants des investissements directs internationaux dans le domaine de l'industrie du médicament, l'attractivité du territoire pour les entreprises du secteur du médicament est évaluée à partir du nombre de projets étrangers d'implantation de sites dans ce domaine d'activité. Selon les statistiques de l'AFII (Agence Française des Investissements Internationaux), la France ressort à la première place du classement européen durant la période 2002/2008 quant au nombre de projets d'implantation ou d'extension de sites via

l'investissement international. Une limite de la statistique précédente tient à ce que seul le nombre de projets à destination de chacun des pays est estimé alors que le montant des capitaux investis ou une estimation plus précise du nombre d'emplois associés à ces projets serait probablement plus significatif de l'attractivité relative. Par ailleurs, le nombre de fermeture de sites associés à une décision d'investissement international ne peut pas être connu à partir de cette information, ce qui réduit là encore la portée de cet indicateur.

Toutes catégories d'implantation confondues, la France reste la première destination européenne des investissements directs étrangers avec 17,5 % du nombre de projets d'investissement international recensés par l'AFII et 22,3 % du nombre de projets d'investissement international recensés dans les seuls pays membres de l'Union européenne à 15. Ce poids est proche de celui de la production française de l'industrie pharmaceutique dans l'ensemble de la production de l'UE à 15.

Un peu moins de la moitié des projets d'investissements internationaux en France (dans le domaine du médicament) consistent en projets d'implantation d'unités de production. Les projets d'implantation de centres de R & D représentent 16 % des projets d'investissement et l'installation



de bureaux commerciaux ou de liaison expliquent 23 % des projets.

Plus spécifiquement, la France aurait attiré 26 % des projets d'implantation ou d'extension de sites de production au sein de l'Europe à 15, ce qui représente 64 projets. Plusieurs éléments spécifiques à l'attractivité du site France peuvent expliquer cette bonne performance. La main-d'œuvre est souvent reconnue de qualité par les investisseurs internationaux, fruit d'un long héritage en termes de savoir-faire dans le domaine des industries de santé. La taille du marché local joue aussi un rôle décisif dans l'attractivité de la production dans la mesure où l'implantation dans un pays constituant un marché porteur représente une optimisation du point de vue de la rentabilité (notamment des coûts de transport).

Au-delà des bonnes performances de la France en termes d'attractivité des investissements productifs, il peut être important d'étudier la nature exacte de ces investissements afin de déterminer quels en sont les déterminants et surtout l'apport en termes d'évolution technologique ou de contenu en valeur ajoutée. Les projets d'implantation sont distingués en deux groupes, les usines d'excellence produisant le principe actif et les usines de conditionnement. C'est l'investissement

dans les premières qui constitue le vrai enjeu d'attractivité des capitaux étrangers, validant un savoir faire et participant au maintien à un haut niveau des compétences et des savoirs liés aux exigences de ces productions de pointe. Les statistiques disponibles ne permettent toutefois pas d'effectuer une telle décomposition.

Favorable quand il s'agit d'examiner l'accueil de sites de production, l'attractivité du territoire français pour les projets d'implantation ou d'extension de centres de recherche et développement paraît également plutôt positive. Selon cette même statistique de l'AFII, la France se classe au premier rang européen quant au nombre de projets d'implantations de sites de R&D en Europe, à égalité avec le Royaume-Uni. Elle a été destinataire de 21,5 % des projets d'implantation de ce type de sites en Europe (soit 26 sites) entre 2002 et 2008.

Les indicateurs d'attractivité du site français de production comme de recherche paraissent ainsi plutôt favorables. Se pose toutefois la question du positionnement de ces sites. Il apparaît en effet que parmi les sept projets de création de sites de bioproduction de lots commerciaux de médicaments en Europe d'ici 2011, aucun n'était prévu en France jusqu'à l'annonce de la reconversion d'un site de Sanofi-Aventis en site de bioproduction.

Conclusion d'étape

L'industrie pharmaceutique française est issue d'une tradition de grands inventeurs et innovateurs. Le site français de production de médicaments occupe la première place au sein de l'ensemble européen. L'industrie pharmaceutique opérant en France occupe également une place honorable dans la compétition mondiale, même si plusieurs indications montrent une érosion de sa position compétitive. L'attractivité du site français de production mais également de recherche paraît demeurer forte, même si des éléments de comparaison internationale plus complets font défaut.

Le renforcement de cette première position tenue par l'industrie du médicament au sein du système productif est un enjeu de santé publique en premier lieu mais également de croissance économique et d'emploi. La demande mondiale de médicament augmente plus rapidement que le produit intérieur brut et toutes les projections montrent que ce

mouvement est appelé à se poursuivre durablement. Maintenir et plus encore développer, une industrie du médicament forte et compétitive constitue un facteur favorable à la croissance économique globale et donc à l'emploi.

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. Le rôle des exportations s'est accru au point que l'industrie du médicament exporte aujourd'hui plus de la moitié de sa production et que l'excédent des échanges extérieurs de médicament est passé de 1,4 milliard en 1995 (en euros constants actuels) à plus de 6 milliards d'euros actuellement.

Cet excédent commercial est la résultante du choix qui avait été fait au début des années 1990 de doter la France d'une véritable politique industrielle à même de renforcer l'attractivité du site français de production pharmaceutique. Ce choix, décliné à travers la mise en place d'une politique conventionnelle, véritable zone de rencontres entre des stratégies d'entreprises et une politique industrielle volontariste, a porté ses fruits en faisant de la France le premier producteur de médicaments et une forte base d'exportations de médicaments notamment à destination de l'Europe.

Aujourd'hui, l'évolution du modèle économique de l'industrie du médicament vient rebattre les cartes de la compétitivité et de l'attractivité des sites de recherche et de production dans le domaine des sciences du vivant. Le besoin d'une nouvelle politique d'attractivité se pose face au risque de remise en cause de cette première place européenne.

L'industrie pharmaceutique est désormais confrontée à deux défis majeurs. Le premier défi est un changement profond du modèle économique de l'innovation pharmaceutique avec le rôle croissant des biotechnologies. L'enjeu clé dans ce domaine tient dans la réponse à apporter face au risque de concentration des pôles de recherche mondiaux et la question posée est celle de 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 dans un contexte de montée en puissance des médicaments génériques.

Biomédicaments et médicaments génériques sont les deux segments de marché connaissant les taux de croissance les plus rapides. Cette tendance va se prolonger. La France ne sera à même de maintenir sa première place dans le paysage européen de l'industrie du médicament que dans la mesure où une réponse adaptée en termes de politique d'attractivité et de compétitivité aura été apportée à ces deux défis. Cette réponse met en jeu l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament qui part de la qualité de la recherche amont jusqu'à la maîtrise des process complexes associés aux biotechnologies.

- II -

Les transformations du modèle économique de l'industrie du médicament

La persistance d'un solde commercial positif ne doit pas occulter la fragilisation de la position compétitive de l'industrie française du médicament telle qu'elle est révélée par l'érosion de la part de marché de leurs exportations relativement à celle des autres pays européens.

La recherche des éléments d'explication à cet affaiblissement passe par l'analyse des facteurs de compétitivité propres à l'industrie du médicament. L'identification des paramètres de la compétitivité (ou des avantages concurrentiels), appréhendés à l'échelle de l'industrie du médicament, est un préalable. Elle avait été effectuée par Coe-Rexecode lors d'une étude réalisée en 2004. Nous rappelons les résultats principaux de cette étude avant d'examiner comment l'émergence à la fois des biomédicaments et des médicaments génériques vient bouleverser en profondeur le modèle économique de cette industrie dont l'activité s'inscrit dans un cadre réglementaire strict avec d'importants processus de contrôle. Dans le souci de l'intérêt général, il incombe aux pouvoirs publics d'assurer une cohérence entre des objectifs sociaux aussi divers que l'équilibre des comptes sociaux et la limitation des prélèvements collectifs, la recherche d'un haut niveau de soins passant notamment par l'innovation dans le domaine du médicament et un objectif de développement de l'emploi sur le territoire.

L'intervention de la sphère publique dans le domaine de la production et de la distribution de médicaments

L'intervention des pouvoirs publics dans le domaine des industries de santé renvoie à de légitimes raisons de santé publique en matière de mise au point de médicaments. Elle se retrouve ainsi :

- 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,
- 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 l'activité de l'industrie du médicament et concernent 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*.

De la réglementation découle la classification des produits en trois segments de marché :

- les produits *princeps* qui regroupent les médicaments originaux (protégés au regard de la propriété intellectuelle). Ils peuvent être remboursables ou non, de prescription médicale obligatoire ou facultative,
- les génériques qui sont des copies légales de médicaments *princeps* et dont le brevet est arrivé à échéance,

- les médicaments OTC (*over-the-counter*) qui sont les produits d'automédication en vente libre et de plus en plus non-remboursables.

Ces caractéristiques font du médicament un marché dont la nature appelle de multiples régulations. Du côté de l'offre, les laboratoires disposent d'un pouvoir de monopole par l'intermédiaire des brevets 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 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 consé-

quence lorsqu'ils existent, à savoir une certaine « déresponsabilisation » du consommateur, pour lequel dépense et consommation individuelles apparaissent 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.

L'ampleur de la couverture sociale joue un rôle important sur la taille du marché intérieur. Un élément d'appréciation de l'attractivité d'un territoire, au travers des potentialités de son marché intérieur du médicament est la « générosité » du système de santé en termes de remboursement des dépenses pharmaceutiques. La relative bonne « générosité » du système français illustrée par la part élevée des dépenses de médicament payées par les systèmes publics de santé est également un élément atténuateur de la complexité réglementaire. Par ailleurs la stabilité et la transparence des éléments d'évaluation du service médical rendu sont des facteurs reconnus d'ouverture du marché aux nouveaux produits qui influence également la localisation du site de production. Une tendance à la remise en cause des critères d'évaluation du service médical rendu relevée par des acteurs du secteur paraît de ce point de vue dommageable à l'évolution de l'attractivité.

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 soins 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'ONDAM² (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie) renvoyant à une taxation au-

² 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 commercialisé en France.

delà d'un seuil de chiffre d'affaires industrielles. 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 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.

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, des études pharmaco-économiques sont demandées dans certains pays dès lors que le médicament se positionne en tant qu'innovation (Pays-Bas, Belgique, Italie, 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 (ONDAM), au-delà de plafonds fixés par le Comité Economique des Produits de Santé en application du taux global de croissance du chiffre d'affaires voté dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (facteur K, soit le facteur autorisé de croissance des ventes sans taxation).

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 » 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).

La chaîne de valeur de l'industrie du médicament

Outre l'importance de l'intervention publique à la fois dans l'organisation du système de prix ou dans son rôle de contrôle, les spécificités de l'industrie du médicament tiennent à la longueur du processus qui va de la recherche de nouvelles molécules à leur mise sur le marché³, ainsi qu'à l'apparition d'une nouvelle vague de progrès technique.

Appréhendée à partir d'une démarche d'économie industrielle, la chaîne de valeur du médicament peut être décomposée en cinq maillons élémentaires. A chacun de ces maillons sont associés des facteurs spécifiques de compétitivité qui doivent être analysés de manière distincte. Ces différents maillons partent de la découverte du médicament (la recherche), ils passent par le développement, la production du principe actif, la production finale et le conditionnement avant d'aboutir à la commercialisation. A chaque étape correspondent peu ou prou des facteurs de compétitivité spécifiques. De façon générale, les premiers maillons (recherche et développement) relèvent plutôt d'avantages concurrentiels par la différenciation. Les derniers (production finale et conditionnement) sont notamment plus sensibles aux avan-

³ Il se passe de dix à quinze 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. Pour une présentation détaillée de l'économie industrielle du secteur du médicament et notamment une description des différentes phases de la recherche et du développement, voir l'étude de Rexecode Services : Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française, 2004. La reconnaissance de la longueur de cette période de développement est un des enjeux majeurs actuels pour assurer une rentabilité de la recherche.

tages concurrentiels par les coûts. Le tableau suivant présente les paramètres de la compétitivité selon la position dans la chaîne de production.

Plus précisément, la qualité du maillage d'expertises et de compétences est primordiale à l'étape de la **recherche amont**. Ceci suppose un niveau élevé et une proximité de la recherche publique. Comme le soulignait le rapport Marmot en 2004, « une réflexion sur l'attractivité de la France pour les industries de biens de santé ne peut ignorer les partenaires que sont les organismes publics de recherche pour la recherche fondamentale et les hôpitaux pour le développement clinique ». Le tissu des *start-up*, qui facilitent le transfert technologique, doit aussi être dynamique, ce qui suppose l'accès à un financement important au regard de moyens engagés, qu'il soit public ou privé (capital-risque). Les effets d'agglomération (cluster) jouent et ont des effets cumulatifs à ce niveau. Ils s'envisagent dans une articulation qui part d'une recherche pré-compétitive (de développement d'une recherche épidémiologique en amont de la recherche et de la production) et qui aboutit au développement des essais cliniques. Cette articulation autour de pôles permet d'attirer de nouveaux projets, de nouvelles entreprises se créent. Il devient alors plus difficile de créer un nouveau pôle *ex nihilo*.

La phase de **développement** qui consiste en la réalisation des essais cliniques⁴ 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 rapi-

dement et aux coûts les plus faibles. Cela suppose que les structures hospitalières soient sensibles et ouvertes à ces essais, voire incitées à les mener. L'arrivée des médicaments issus des biotechnologies est probablement un élément à même d'amplifier cet impératif d'articulation entre les structures hospitalières et les centres de recherche. 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**, deux phases sont distinguées : la production du principe actif

⁴ 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 avec les 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.

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
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
Facteurs transversaux	Régulation du système de santé Prévisibilité de la fiscalité spécifique au médicament Facteurs généraux de compétitivité des entreprises

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. Dans ces deux phases de la production de médicaments, les aspects sanitaires sont primordiaux. A chaque étape, des normes très sévères de qualité sont imposées. 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 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.

La production du principe actif se réalise en général dans une usine de chimie fine qui met en

jeu des processus de fabrication moderne, ce qui demande d'importants investissements et exige la disponibilité d'une main d'œuvre et d'infrastructures de qualité. Pour les entreprises détentrices de brevets, la localisation de la production doit se faire dans un pays où la propriété industrielle est respectée. Ces usines réalisent souvent une importante valeur ajoutée, les bénéfices sont importants, si bien que la localisation peut également dépendre de l'imposition des bénéfices. L'émergence de l'Irlande dans le paysage de l'industrie du médicament à la fin des années 1990 et au début des années 2000 tient notamment à la faiblesse de l'imposition des bénéfices.

La **production finale** (galénique) et le **conditionnement** des médicaments sont quant à eux des activités intensives en main d'œuvre. Les coûts salariaux sont donc déterminants, ce qui explique le développement d'unités pharmaceutiques dans

les pays d'Europe de l'est et du Maghreb. Leur production par petits lots doit cependant être très réactive à la demande, ce qui exclut une localisation à trop longue distance. Lorsque les médicaments sont généricables 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). Un frein à la délocalisation tient cependant à l'exigence de qualité que formulent les demandeurs, ce qui induit une haute qualité de contrôle de l'élaboration et de la production du médicament.

La délocalisation du maillon de la **distribution finale** est moins évidente. Mais ce maillon entre dans le prix de revient final et de ce point de vue, il renvoie par exemple aux problèmes de concurrence et de coût de la distribution de détail. Le rapport Camdessus (2004) appelle à une déréglementation de certaines professions fermées et note que le « cas des pharmacies est spécifique à la France ». « Si partout en Europe l'activité de pharmacie est encadrée, cet encadrement est beaucoup plus strict en France, puisqu'il concerne la répartition du capital : un pharmacien ne pouvant être propriétaire de plus d'une officine, la constitution d'une chaîne officinale permettant une diminution des prix est impossible. Dans le même secteur, la France est l'un des rares pays à étendre le monopole de vente des médicaments sur prescription aux médicaments hors prescription, ce qui empêche une distribution plus large accompagnée d'une diminution des prix ».

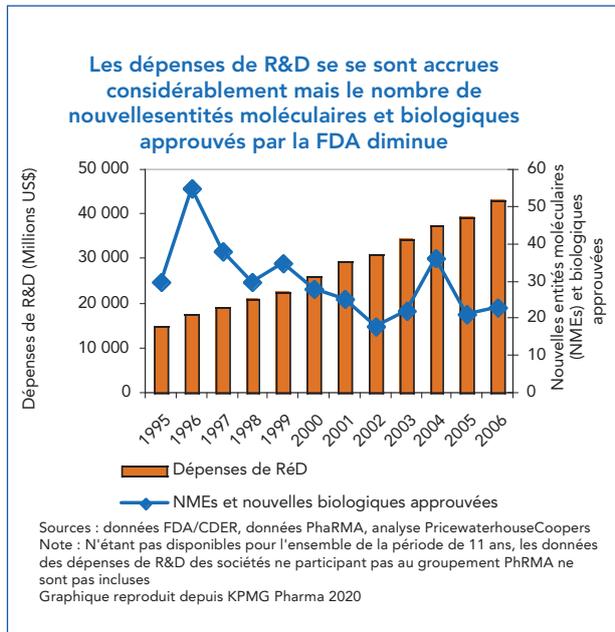
En dehors de ces facteurs de localisation spécifiques à ces différentes étapes du cycle du médicament, d'autres facteurs, plus transversaux, jouent. Il en est ainsi des facteurs généraux de compétitivité des entreprises. En France comme à l'étranger, la prévisibilité de la fiscalité spécifique au médicament est un facteur déterminant des stratégies des entreprises. Un pays où les changements non anticipés de la fiscalité sont fréquents, habitue les chefs d'entreprise à la prudence.

Les défis auxquels sont confrontés les groupes pharmaceutiques

Dans cette chaîne de valeur, les groupes pharmaceutiques jouent un rôle prééminent. Ils sont souvent issus d'un processus de dé-intégration et de recentrage. Les groupes pharmaceutiques trouvaient initialement place au sein des industries chimiques au début des années 1970. Depuis, les groupes se sont fortement spécialisés sur certaines classes thérapeutiques ou sur certaines étapes du processus de production, en particulier la R & D. Ce processus s'est traduit par une forte concentration du secteur avec une externalisation de certaines des activités et une structure de dépenses très concentrée sur les dépenses de R & D qui peuvent représenter de 15 à 21 % du chiffre d'affaires des groupes et des dépenses commerciales pouvant aller de 25 à 35 % du chiffre d'affaires pour les dix premiers groupes mondiaux. L'externalisation des activités a progressivement touché l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament : la R&D à travers le recours à des CRO (Contract Research Organizations), la production ou la commercialisation de sorte que les grands groupes entretiennent

Rang	Groupe	2008	2015	Evol (%)
		(milliards de dollars)		
1	Novartis	40,5	45,7	12,8
2	Schering-Plough	20,6	20,2	- 1,9
3	Wyeth	22,4	20,5	- 8,5
4	GSK	22,9	20,3	- 11,4
5	Sanofi Aventis	29,3	24,6	- 16,0
6	Merck & Co	29,7	24,4	- 17,8
7	BMS	21,6	16,4	- 24,1
8	Eli Lilly	20,3	15,3	- 24,6
9	Pfizer	48,6	34	- 30,0
10	Astrazeneca	31,5	18,9	- 40,0

Tableau reproduit depuis Y. Legrain, CESE



nent désormais de nombreuses relations avec d'autres firmes (et des institutions de recherche) souvent plus petites et spécialisées dans une étape du processus.

Les groupes pharmaceutiques sont confrontés aujourd'hui à un risque de ralentissement de leur croissance et à une banalisation de leur rentabilité sous l'effet notamment de :

- la fin de la protection par brevets pour de nombreux médicaments. Cette situation se traduit par des pertes de chiffres d'affaires suite à la mise sur le marché de produits génériques. D'ici à 2015, les ventes de produits génériques (dont les molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15 à 20 ans) d'un montant de 157 milliards de dollars seront exposées à la concurrence des génériques. L'arrivée de la molécule générique entraîne un différentiel de prix avec le *princeps* de l'ordre de 40 à 50 % en France, 45 % au

Royaume-Uni, 70 % aux Etats-Unis dans les deux à cinq ans qui suivent son arrivée dans le domaine public⁵.

- l'essoufflement du modèle des « blockbusters ». Ces médicaments d'origine chimique, à large spectre et dont les ventes annuelles totalisent plus d'un milliard de dollars, laissent peu à peu la place à des produits de niche, souvent issus des biotechnologies et nécessitant un soutien promotionnel moindre,
- la saturation des marchés de soins primaires, c'est-à-dire les soins essentiels relevant de la médecine générale,
- le pouvoir croissant des autorités réglementaires et des organismes payeurs,
- le rendement décroissant de la R&D classique de l'industrie pharmaceutique. Datamonitor, cité par N. Weinmann, estime que, pour les vingt premières compagnies pharmaceutiques, leurs molécules testées dans le *pipeline* ne vont générer que 0,8 dollar en 2010 pour un dollar dépensé en R & D en 2003. Un nombre croissant de molécules est présent dans le *pipeline* qui va de la recherche amont et pré-clinique aux essais cliniques de phase III (+9 % entre 1995 et 2007), mais le nombre de molécules parvenues au stade de l'approbation tend à reculer, traduisant une montée du taux d'attrition. La croissance des dépenses de R & D réalisées par les « big pharma » n'empêche ainsi pas un ralentissement du nombre de molécules approuvées.

Face à ces défis, les groupes pharmaceutiques ont adopté de nouvelles politiques plus proactives qui vont dans deux principales directions : le développement des politiques de croissance externe (qui se manifestent notamment par d'importantes fusions-acquisitions particulièrement coûteuses), l'émergence de nouveaux modèles de R & D plus transversaux et moins centrés sur l'industrie. Cette situation se traduit par un recours accru à l'externalisation des différentes phases du *process* de conception-production du médicament.

⁵ N. Weinmann : « R&D des compagnies pharmaceutiques, ruptures et mutations », *Document de travail de la Direction Générale des Entreprises, Observatoire des stratégies industrielles*, 2008.

En particulier, l'arrivée de brevets dans le domaine public pour un certain nombre de produits *princeps* se traduit par la progression du marché des médicaments génériques. Ces médicaments présentent les mêmes principes actifs, les mêmes dosages et le même mode d'administration qu'un produit *princeps*. Ce sont des produits ayant démontré leur bio-équivalence. Une question-clé posée par la « généricisation » accrue tient au contrôle de la qualité des produits et de leur bio-équivalence effective.

La production de génériques est particulière et conjugue à la fois des processus de production capitalistique (la production du principe actif du générique) et intensifs en main d'œuvre (le conditionnement). 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. Toutefois, le développement de ce segment pose la question de l'arbitrage entre le coût et la sécurité pharmaceutique. Une piste à même de soutenir l'activité de production de médicaments sur le territoire consiste dans le développement de l'activité de façonnage de produits génériques y compris au sein de sites de production des anciens produits *princeps*. Il y a là un enjeu de conversion de sites de production dans un objectif d'industrialisation du territoire dans un secteur porteur.

L'enjeu des biomédicaments

Le développement des applications des biotechnologies au domaine des industries de santé ne vient pas modifier l'enchaînement des différentes étapes de la chaîne de valeur du médicament. Il modifie en revanche en profondeur les règles d'organisation tant de la recherche et du développement que de la production.

Les biotechnologies sont définies par l'OCDE comme « l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments, de produits ou d'échantillons, pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services ».

Le marché des biomédicaments affiche déjà un rythme de progression élevé, supérieur à 15 % par an à l'échelle mondiale. Il est probable que 15 % des médicaments disponibles en 2012 seront des biomédicaments contre environ 10 % actuellement. En outre 70 % des biomédicaments traitent de pathologies à forts besoins médicaux, 63 % sont prescrits pour la première fois à l'hôpital, 30 % des nouvelles molécules sont des biomédicaments et 75 % ont moins de 10 ans.

Les produits de biotechnologies représentent 40 % des produits en développement en 2006. Cette part n'était que de 9 % en 1995. Enfin une augmentation de 12 % des ventes mondiales de biomédicaments est attendue d'ici cinq ans pour un accroissement de seulement 4 % des ventes de médicaments classiques selon le LEEM. Selon l'INPI, près de la moitié des brevets de médicaments déposés à l'échelle mondiale entre 1999 et 2004 sont des biomédicaments. Cette proportion est de 39 % dans le cas des déposants français en 1999 et 2004.

Plus en amont, le taux de succès des candidats biomédicaments en développement est bien plus élevé que pour les médicaments classiques (35 % contre 7 % selon AD Little, 30,2 % contre 21,5 % selon le Tuft Center). Ces tendances soulignent combien les biomédicaments représentent un enjeu économique majeur. S'ils sont issus de la recherche nationale ou produits sur le territoire national, ils développent la croissance et l'emploi. A défaut, ils représentent une charge dans les dépenses de santé, ainsi que le souligne Yves Legrain⁶.

⁶ « Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique », *Avis du Conseil Economique, Social et Environnemental sur le rapport présenté par M. Yves Legrain*, 10 juin 2009.

Or en 1965, 65 % des nouveaux médicaments provenaient d'Europe (origine chimique à l'époque), aujourd'hui 60 % des biomédicaments sont d'origine américaine. Actuellement seuls 22 % des biomédicaments sont en développement en Europe. La France ne compte que cinq sites de bioproduction sur les soixante recensés en Europe selon le rapport Legrain. Les besoins identifiés, d'après les molécules en fin d'étude clinique, nécessitent une augmentation de plus de 50 % des capacités existantes et, sur les sept projets d'installation annoncés en Europe d'ici 2011, aucun n'était prévu en France avant que Sanofi-Aventis n'annonce la reconversion de l'un de ses sites de production chimique en site de bioproduction.

La place de premier producteur pharmaceutique acquise par la France risque ainsi d'être mise en cause par le développement des capacités de bioproduction à l'extérieur de l'hexagone que ce soit d'ailleurs pour les biomédicaments ou pour les génériques.

Les bouleversements organisationnels associés à l'émergence des bio-médicaments

L'identification des réponses à apporter à ce défi passe par une analyse préalable des modifications organisationnelles associées à l'émergence des biotechnologies.

En particulier, l'organisation de la recherche sur les biomédicaments diffère profondément du modèle classique dans lequel le même laboratoire réalise, dans son centre de recherche, la synthèse chimique d'un nouveau produit, les tests de *screening*, de toxicité et les premières démonstrations d'activité avant d'organiser les essais cliniques à l'hôpital. La mise au point de nouveaux médicaments dépend désormais de la coopération entre les composantes d'un triangle vertueux : recherche fondamentale/valorisation et maturation/industrie pharmaceutique. Le processus de mise en réseau et de partenariats devient un enjeu clé. De ce point de vue, le développement des pôles de compétitivité est primordial. En offrant des solutions de mutualisa-

tion des compétences à travers différents dispositifs légaux existants, il crée potentiellement un effet d'agglomération propice à l'innovation.

Les transformations dans le domaine de l'organisation de la recherche

Jusqu'au milieu des années 1980, la recherche dans l'industrie du médicament a reposé sur la méthode dite du « screening », sur des familles de composés chimiques pour trouver des indications thérapeutiques.

Il s'agissait du criblage aléatoire de centaines de milliers de molécules afin d'isoler une molécule qui deviendrait 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 fonctionnement. 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). 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.

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.

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 et la procédure de criblage à haut débit permet de faire se rencontrer une cible biologique et des molécules de manière automatique.

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 sensiblement ce stock de cibles. Avec l'augmentation du nombre 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. Le taux d'attrition pourrait alors baisser au niveau des phases ultimes du développement qui sont les étapes les plus coûteuses.

Avec ces nouvelles technologies a priori plus rationnelles et moins aléatoires, la taille des laboratoires n'est plus 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 est 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 des essais pré-cliniques et cliniques, puis de la partie commercialisation. Dans ce scénario, on peut imaginer que les entreprises de biotechno-

logie mais aussi les autres acteurs du médicament (entreprises pharmaceutiques petites et moyennes, institutions de recherche académiques et publiques) ont davantage de poids dans la maîtrise du processus de l'innovation.

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*s 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. Les *start-up* et PME biotechnologiques assurent ainsi le passage des découvertes scientifiques vers des innovations en les faisant mûrir jusqu'à un stade où elles peuvent être transformées en produits et services. Ces entreprises ne développent un chiffre d'affaires qu'après plusieurs années d'activité. Elles ont donc des besoins de financement importants et durables couverts par des apports à différents titres et complétés par différents dispositifs de soutien.

Il y a là un point de faiblesse important que relevait le rapport de Y. Legrain. Celui-ci souligne que la France en particulier, et l'Europe en général, n'ont pas su constituer un écosystème du financement des PME qui accompagnerait les entreprises tout au long de leur cycle de vie, à tous les stades de leur développement. Cette observation est confirmée par France Biotech qui à la faveur d'une étude sur le développement des entreprises de biotechnologie relevait que 46 % de ces entreprises étaient confrontés en 2008 à des difficultés de développement liées au financement de leur activité⁷.

Face à ce nouveau mode d'organisation de la recherche, il est probable qu'aucun groupe indus-

⁷ *Product pipeline review, France Biotech*, juin 2009. Cette étude de France Biotech présente et analyse les principales caractéristiques du portefeuille des produits innovants en développement dans les entreprises françaises des Sciences de la Vie. Elle a été réalisée d'octobre à décembre 2008. Elle relève les points principaux suivants : 47 % des développements présentent des difficultés, 46 % des difficultés sont de nature financière, 32 % des projets sont confrontés à un retard de développement et 11 % des projets auraient besoin de l'apport d'une expertise externe ou d'une prestation de service.

triel ne pourrait mobiliser la totalité des moyens nécessaires à l'ensemble d'une recherche, d'où l'impératif d'organiser la mutualisation des compétences et des équipements sous des formes diverses de partenariats.

Les grands groupes pharmaceutiques développent ainsi de nombreuses relations avec d'autres firmes, plus petites et spécialisées dans l'une des étapes du processus, et des institutions de recherche. Ils multiplient les alliances, achats d'innovation, mettent en place de nouvelles organisations de la recherche et parfois encouragent la création de sociétés secondaires. Cette mise en réseau touche progressivement l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament : recherche, développement, production, commercialisation.

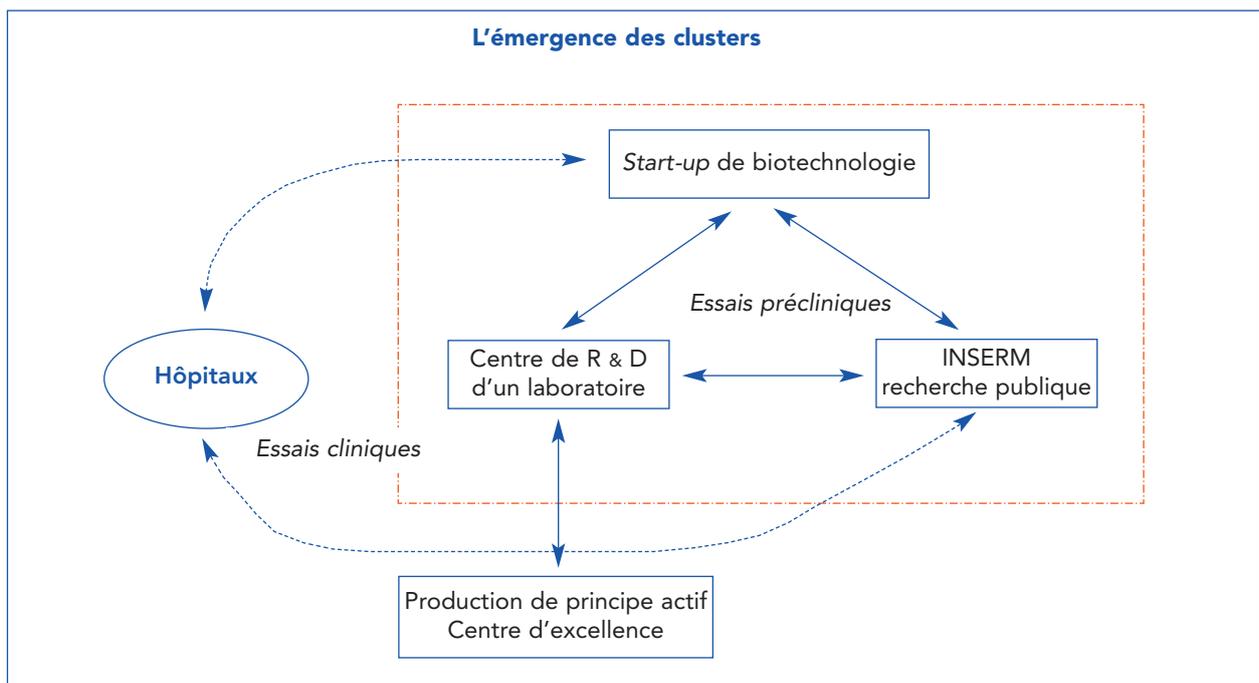
Le rôle des effets d'agglomération

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 géographi-

quement proches. Ces pôles d'excellence sont actuellement en phase de concentration aux Etats-Unis et en Europe et celle-ci devrait se poursuivre.

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 des essais), 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.

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 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 pôles de compétences académiques et inversement.

Par ailleurs, 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 probable que les centres de production de principe actif, appelés aussi centres d'excellence, soient de plus en plus proches des centres privés de recherche. Le concours de ces derniers 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.

Une nouvelle organisation de la production

L'émergence des biomédicaments induit ainsi également un changement des méthodes de production. La fabrication d'un biomédicament relève de processus radicalement différents d'un processus chimique. Elle nécessite des installations complexes et coûteuses dont la conduite est particulière au regard d'une organisation industrielle traditionnelle. La production de biomédicaments s'organise différemment selon que les produits sont destinés aux phases d'études cliniques, soit la production de faibles volumes disponibles rapidement, où à la fabrication de lots commerciaux.

La décision d'investir dans la construction d'une usine de bioproduction de lots commerciaux doit se prendre longtemps avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, au début du développement clinique du futur biomédicament, puisqu'il faut entre quatre et six ans, de la prise de décision à l'obtention de toutes les autorisations des autorités réglementaires (AFSSaPS, EMEA, FDA). La bioproduction de lots commerciaux demande des compétences spécifiques et un niveau élevé de qualification, et ce d'autant plus qu'au démarrage d'une production les bioprocédés ne sont pas matures et nécessitent un lien fort avec la R & D. Elle nécessite des investissements élevés, de l'ordre de 250 à 400 millions d'euros répartis sur quatre à cinq ans pour une unité de 50 000 litres avec la nécessité d'une forte anticipation pour des produits dont l'avenir commercial n'est pas certain. Les coûts de fonctionnement sont également importants, compris entre 80 et 120 millions d'euros (250 emplois environ pour une unité de 50 000 litres). La rentabilité est largement conditionnée par le taux d'utilisation des capacités de production.

La production de biomédicaments s'inscrit également dans la cadre d'une médecine plus personnalisée qui rend décisif la maîtrise du *process* de

production de lots cliniques. Comme le note Yves Legrain (Rapport du CESE, juin 2009), l'élaboration des lois de la génétique, la découverte des chromosomes, l'identification de l'ADN comme support chimique de l'information génétique ont bouleversé l'approche de la biologie moderne et par voie de conséquence l'approche de la médecine et des traitements conduisant, entre autres, à l'apparition des biomédicaments dont la découverte et la mise au point relèvent d'une démarche scientifique élaborée et renouvelée en permanence en fonction de l'évolution des connaissances.

L'analyse des éléments du patrimoine génétique permet désormais de caractériser les maladies, exprimées ou latentes, de la cellule. La réponse d'un organisme à une maladie dépend à la fois des

caractéristiques générales d'un individu et de son histoire. Un traitement adapté doit donc tenir compte de ces différents paramètres. Le niveau de connaissances et la performance des techniques de biologie moléculaire permettent désormais de caractériser finement ces différents paramètres responsables de la maladie afin de passer du médicament « taille unique » (un seul produit pour traiter tous les malades présentant des symptômes semblables) au « sur mesure » : corriger le mécanisme déficient conduisant à une maladie en fonction des caractéristiques du malade, améliorant ainsi sa prise en charge. Ces découvertes bouleversent l'approche du médicament dont la conception dépend désormais étroitement de la connaissance des mécanismes responsables d'une maladie.

Conclusion d'étape

Un nouveau modèle de croissance de l'industrie du médicament émerge et semble faire l'unanimité⁸ : l'objectif de la recherche est la mise au point de produits de spécialités, ces molécules proviennent de plus en plus de la biotechnologie, destinées à des pathologies mieux ciblées, non encore traitées et encore peu sensibles à la menace des génériques.

La conséquence est la mise en place d'une nouvelle organisation de la société pharmaceutique. Au niveau de l'innovation, elle se fait désormais dans des structures plus petites, dont le modèle est la *start-up*, qui a une meilleure productivité en termes de recherche. Au niveau des groupes, certains se recentrent sur la recherche et la commercialisation permettant ainsi la captation des marges, la production étant réalisée à l'extérieur.

L'innovation fera la différence entre les producteurs dans un marché globalement en moindre croissance mais où existent d'énormes gisements dans des pathologies n'ayant pas reçu de réponses satisfaisantes ou celles existantes, mais pouvant être améliorées. A la molécule innovante peut aussi s'ajouter l'innovation galénique qui permet de renforcer le cycle de vie du produit ou l'innovation *packaging*. L'évolution de la dimension « image » du produit, notamment la dimension qualité-prix du médicament devient alors un élément important de sa compétitivité.

⁸ Voir N. Weinmann, op.cit.

- III -

Les déterminants de la compétitivité de l'industrie française du médicament

Nous avons souligné lors des deux premières parties de cette étude que la France est le premier pays producteur européen de médicaments d'origine chimique. Ces spécialités deviennent fortement génériquées et / ou sont remplacées par des produits de biotechnologie. La France est faiblement productrice et exportatrice de génériques et de biotechnologie.

Deux types de réponses, nullement exclusives l'une de l'autre, peuvent être apportées à ces enjeux de manière à renforcer la place privilégiée que détient l'industrie française du médicament dans l'ensemble européen.

Un premier type de réponses passe par des aspects « défensifs » de cette position. Ceci passe par le développement de l'innovation incrémentale (innovation sur les formes galéniques des médicaments issus de molécules « chimiques », marketing...) à même de prolonger le cycle de vie du médicament d'une part, par le développement de l'industrie du façonnage à même d'assurer la production de médicaments génériques de qualité sur le territoire, d'autre part. Cette réponse peut apporter une solution de reconversion aux actuelles usines de production chimique de médicaments. Dans cette première dimension, les paramètres traditionnels de la compétitivité (aspects coût, fiscalité, qualification de la main d'œuvre, image des produits...) continuent de jouer un rôle décisif. Ce type de réponses a pour atout un appui sur une histoire industrielle longue et sur des compétences existantes.

Le second type de réponses à même de permettre un développement renouvelé de l'industrie du médicament sur le territoire passe par des aspects plus « offensifs ». Se retrouvent dans cet ensemble

les enjeux du développement international, l'effort d'investissement en R & D et notamment de l'investissement dans les biotechnologies. Dans le nouveau modèle de croissance de l'industrie du médicament associé à l'émergence des biomédicaments, les enjeux de la proximité entre les différents acteurs de la chaîne de soins sont déterminants. L'effet « cluster » joue. En particulier, une bonne position dans les essais cliniques est un vecteur de croissance de l'industrie.

En dehors de ces facteurs de localisation spécifiques aux différentes étapes du cycle du médicament, d'autres facteurs plus transversaux jouent. Il en est ainsi des facteurs liés à la régulation de l'industrie de santé, de la plus ou moins grande visibilité associée à la fiscalité spécifique du médicament.

Dans cette troisième partie, nous évaluons tout d'abord la position relative de l'industrie française du médicament dans la compétitivité par les coûts et l'image qualité / prix des produits pharmaceutiques. Nous examinons ensuite la position de la France dans l'économie de la connaissance spécifique aux sciences de la vie et dans l'écosystème de croissance exercé par les effets de *clusters*.

L'enjeu de compétitivité pour l'industrie française du médicament nous paraît plus directement posé par rapport à ses équivalentes européennes avec lesquels elle est en concurrence pour attirer des investissements sur son territoire. Aussi, avons-nous pris le parti d'effectuer le plus systématiquement possible une comparaison de la situation de l'industrie pharmaceutique française relativement à ses concurrentes européennes sur les déterminants-clés de la compétitivité et de l'attractivité du territoire.

Coût et productivité de la main-d'œuvre dans l'industrie pharmaceutique

Les coûts d'une entreprise peuvent se décomposer en trois éléments : les achats de biens et services, les dépenses de personnel et les investissements corporels. Le poids de chacun de ces trois éléments dans la structure de dépenses de l'entreprise peut être très différent selon les activités économiques. En moyenne, pour les entreprises non financières françaises, les achats de biens et services constituent le premier poste de dépenses (autour de 75 %), les dépenses de personnel autour d'un cinquième et les dépenses d'investissement environ 5 %.

Première observation : l'industrie pharmaceutique française apparaît relativement atypique, le poids des dépenses de personnel y étant non seulement inférieur à la moyenne des entreprises non financières en France, mais également à celui des autres industries pharmaceutiques européennes⁹.

Industrie pharmaceutique Structure des dépenses en 2006, en %			
	Achats de biens et de services	Dépenses de personnel	Inv. bruts en biens corporels
France	82,7	15,0	2,3
Allemagne	70,5	24,2	5,3
Roy.-Uni	67,4	26,3	6,3
Italie	77,4	18,3	4,3
Espagne	79,1	17,0	3,9
Irlande	82,9	11,4	5,7
France*	79,2	17,4	3,3
France**	76,8	18,0	5,1

* industries manufacturières
 ** ensemble entreprises non financières
 Source : Eurostat (SBS) calculs Coe-Rexecode

Deuxième observation : le poids des dépenses d'investissement de l'industrie pharmaceutique française est assez modeste au regard de la moyenne des entreprises opérant en France, mais également des autres industries pharmaceutiques européennes. De même, le taux d'investissement en France est plus faible que la moyenne européenne, à 8 % de la valeur ajoutée en 2006 contre 12 % en moyenne dans l'Union Européenne des 27. L'investissement en R & D n'est pas pris en compte dans l'investissement en biens corporels

Le poids des différentes composantes des dépenses peut naturellement évoluer au fil du temps. La hiérarchie apparaît toutefois quasi identique en 2000 avec les poids des dépenses de personnel et d'investissement proportionnellement plus important en Allemagne et au Royaume-Uni qu'en France, en Espagne et en Italie.

La structure des dépenses est aussi fonction des caractéristiques du pays considéré. Si le niveau moyen des salaires est, par exemple, plus élevé dans un pays que dans un autre, cela influencera leur structure relative des dépenses. Si un pays pratique intensément les activités d'assemblage, la part des achats sera plus élevée.

Le niveau des coûts salariaux est un élément discriminant de la compétitivité. Sur le plan sectoriel, le coût moyen du personnel est fonction de la structure des emplois (un secteur employant beaucoup de salariés qualifiés aura un coût moyen du personnel élevé) et d'éventuelles tensions entre l'offre et la demande de travail pour des postes spécifiques. En principe, pour des postes non spécifiques, la mobilité sur le marché du travail devrait conduire à une égalisation des coûts de personnel par secteur. De manière transversale, c'est-à-dire par pays et pour un secteur donné, le coût moyen du personnel peut aussi s'expliquer

⁹ Ce paragraphe portant sur le volet coût et productivité de l'attractivité d'un territoire, nous comparons la France avec les autres pays européens leaders en matière de production pharmaceutique : Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne. Nous comparons également la France avec les pays ayant connu une croissance forte ces dernières années (comme l'Irlande par exemple) certains des nouveaux adhérents européens qui peuvent constituer des bases de production alternatives. Les données utilisées sont issues des statistiques d'entreprise rassemblées par Eurostat.

par les conditions macroéconomiques (niveau de développement, tensions sur le marché du travail, fiscalité).

Dans l'ensemble de l'UE-27, les coûts moyens de personnel dans l'industrie pharmaceutique sont supérieurs à ceux observés en moyenne dans les industries manufacturières : de 13 % aux Pays-Bas à 167 % en Slovénie.

Parmi les principaux pays producteurs, le coût moyen de personnel dans l'industrie pharmaceutique est de 35 à 50 % plus élevé que dans l'industrie manufacturière. La France est dans le peloton de tête des pays où le coût moyen de personnel est le plus élevé : 64 400 euros en moyenne en 2006. Elle est dépassée par la Suède (66 200 euros) et l'Allemagne (64 700 euros). Ce

coût est marginalement plus faible au Royaume-Uni. L'Irlande, quant à elle, conserve un avantage certain par rapport aux quatre grands pays producteurs (France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni) : son coût moyen de personnel y est 14 % plus faible qu'en moyenne dans ces quatre pays. On note toutefois que le coût moyen y a augmenté de 7,1 % en moyenne par an entre 2000 et 2006, contre 2,5 % en moyenne en France, en Allemagne et au Royaume-Uni. Le rattrapage est donc significatif.

Le positionnement des nouveaux adhérents est variable. La Slovénie était en 2006 proche du coût moyen de personnel en Espagne (le coût moyen de personnel a augmenté de 58 % entre 2000 et 2006) tandis que la Pologne gardait un vrai avantage concurrentiel.

	Coûts moyens de personnel		
	2006 (1 000 euros par an)		2000-2006 Taux de croissance annuels moyens % Industrie pharmaceutique
	Industries manufacturières	Industrie pharmaceutique	
Union européenne (2004-2006)	33,3	56,1	3,3
Allemagne	47,2	64,7	2,6
Irlande	43,8	54,7	7,1
Espagne	31,1	52,2	3,1
France	44,2	64,4	2,5
Italie	34,4	60,1	2,2
Pays-Bas	46,4	52,3	2,5
Pologne	8,9	17,2	6,8
Slovénie	17,8	47,6	7,9
Suède	47,2	66,2	1,8
Royaume-Uni	41,9	63,7	2,4
Coûts salariaux corrigés par heure travaillée			
	2006 (euros)		
Allemagne	28,4	42,8	2,7
Irlande		31,6	8,5
Espagne	17,4	30,0	3,2
France	26,8	39,4	2,6
Italie	19,6	36,6	2,7
Pays-Bas	29,8	34,3	2,6
Suède	28,7	49,3	2,5
Royaume-Uni (2001-2006)	23,8	37,8	3,5

Source : Eurostat (SBS) calculs Coe-Rexecode

La comparaison du coût salarial par personne employée peut toutefois être biaisée par une différence dans le nombre d'heures travaillées par personne. Ce dernier est fonction de la durée du travail pour un poste à temps complet, de l'importance du temps partiel et des écarts par rapport au nombre habituel d'heures travaillées (heures supplémentaires, chômage technique, etc.). Il peut donc être intéressant de calculer un coût horaire du travail qui permette de tenir compte de ces différents éléments.

La prise en compte des heures travaillées modifie peu la hiérarchie des pays : la France reste dans le peloton de tête avec un coût salarial horaire de 39,4 euros. Elle est dépassée par la Suède et l'Allemagne. L'écart se creuse toutefois, avec un coût salarial horaire français 8 % plus faible qu'en Allemagne alors que l'écart n'était que de 0,5 % sur la base du coût salarial moyen. Mais ceci est également vrai pour la comparaison France/Royaume-Uni : le coût salarial horaire français est 4 % plus élevé qu'au Royaume-Uni contre 1 % dans le cas du coût salarial moyen. Notons également que la croissance des coûts salariaux ajustés par la quantité d'heures travaillées est encore plus forte pour l'Irlande : hausse de 8,5 % en moyenne par an entre 2000 et 2006.

Poids des cotisations employeurs dans les dépenses de personnel dans l'industrie pharmaceutique		
	2006 %	Evolution en points de % entre 2000 et 2006
UE	24,7	nd
Allemagne	21,1	-1,0
Irlande	20,4	1,6
Espagne	21,6	-0,2
France	32,1	1,6
Italie	31,4	0,2
Pays-Bas	21,1	-0,5
Pologne	19,8	-0,6
Slovénie	13,6	1,9
Suède	35,8	0,2
Royaume-Uni	19,9	6,3

Source : Eurostat (SBS) calculs Coe-Rexecode

Les coûts moyens de personnel peuvent être décomposés en deux éléments : les **salaires bruts** et les **cotisations employeurs**. Cette structure, hormis des mesures spécifiques pouvant impacter plus ou moins certains secteurs (par exemple, les exonérations de charges au voisinage du salaire minimum limite le poids des charges employeurs pour les secteurs intensifs en main-d'œuvre non qualifiée), diffère peu d'un secteur à l'autre. Les comparaisons internationales sont donc davantage liées aux conditions macroéconomiques.

La France se distingue des autres pays de l'Union par un poids plus élevé des charges sociales (environ 32 % de l'ensemble des dépenses de personnel). Elle est seulement devancée par la Suède. Ce taux est en augmentation depuis 2000, tout comme au Royaume-Uni (+6,3 points de pourcentage pour un taux toutefois encore largement inférieur au niveau français). En Allemagne, le poids des charges patronales dans les dépenses de personnel a baissé d'un point de pourcentage entre 2000 et 2006. Celui-ci est proche des niveaux britannique et irlandais. Il a probablement à nouveau diminué en raison de l'abaissement des cotisations chômage compensé par le relèvement de la TVA intervenu début 2007.

La **productivité du travail** constitue un élément essentiel de la dynamique de compétitivité. D'un point de vue pratique, on peut estimer la productivité apparente du travail par le ratio valeur ajoutée/nombre de personnes occupées. Cependant, ce ratio ne tient pas compte de la durée du travail de chaque actif. Les comparaisons internationales peuvent donc être biaisées s'il existe par exemple des écarts importants dans la proportion d'emplois à temps partiel ou sur la durée moyenne du travail par personne occupée à temps complet.

Le tableau suivant montre que la hiérarchie des principaux pays producteurs change peu selon l'indicateur de productivité retenu. La Suède apparaît comme le pays européen le plus productif dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, que ce soit en termes de productivité apparente, de productivité ajustée à l'emploi équivalent temps

Productivité du travail dans l'industrie pharmaceutique en 2006			
	Productivité apparente (1000 €) (1)	Productivité apparente en équivalent temps plein (1000€) (2)	Productivité horaire (1000€) (3)
Union européenne	116,0		
Allemagne	111,4	126,7	73,8
Irlande	210,2	213,3	121,5
Espagne	91,7	93,7	52,9
France	130,7	138,8	79,9
Italie	92,7	98,8	57,1
Pays-Bas	81,8	88,9	53,7
Pologne [2002-2006 pour l'indicateur (1)]	43,5		
Slovénie [2002-2006 pour l'indicateur (1)]	120,2		
Suède	227,7	275,1	178,2
Roy.-Uni [2001-2006 pour l'indicateur (3)]	155,1	164,1	92,4

Source : Eurostat (SBS) calculs Coe-Rexecode
 (1) = Valeur ajoutée au coût des facteurs / nombre de personnes occupées
 (2) = Valeur ajoutée au coût des facteurs / nombre de salariés équivalent temps plein
 (3) = Valeur ajoutée au coût des facteurs / nombre d'heures travaillées

plein ou de productivité horaire. Parmi les quatre grands pays producteurs, le Royaume-Uni est clairement en tête, suivi de la France. L'Allemagne connaît une productivité du travail de 20 à 28 % plus faible qu'au Royaume-Uni. La France se positionne sensiblement au-dessus de l'Allemagne que ce soit en termes de productivité apparente (17 % supérieure à celle observée dans l'industrie pharmaceutique allemande), de productivité ajustée à l'équivalent temps-plein (+10 %) et de productivité horaire (+8 %). A noter qu'en termes de productivité horaire (c'est-à-dire la valeur ajoutée rapportée au nombre d'heures travaillées), les différences entre pays sont moins marquées. Le nombre d'heures travaillées et la législation nationale portant sur le temps de travail ont à l'évidence un impact sur les résultats.

La dynamique récente de la productivité du travail est intéressante à observer. Au cours de la période 2000-2006, l'industrie pharmaceutique britannique a en effet connu une croissance plus faible de sa productivité par rapport à ses principaux concurrents européens, tandis que l'Allemagne et la Suède ont connu une progression plus soutenue à ce niveau : hausse de 6 % en moyenne par an de

la productivité apparente et productivité horaire du travail, hausse de 7,5 % en moyenne par an pour la productivité ajustée à l'emploi équivalent temps plein. La France est dans la moyenne européenne, avec une productivité du travail en croissance de 4 % en moyenne par an, quelque soit l'indicateur retenu. A l'inverse, l'Irlande a connu une baisse de la productivité du travail, de l'ordre de 6 % en moyenne par an sur la période étudiée.

Notons également que la corrélation théorique entre le niveau de la productivité par heure travaillée et les coûts salariaux horaires n'est pas respectée dans le cas de l'industrie pharmaceutique. Si la Suède, pays le plus productif, est également le plus cher en matière de coût salarial, vient ensuite l'Allemagne où les coûts salariaux horaires apparaissent trop élevés au regard de la productivité du travail. Le ratio productivité horaire sur coût salarial horaire y est de 1,7 contre 3,9 en Irlande, 3,6 en Suède et 2,4 au Royaume-Uni. La France est dans une position intermédiaire, avec un ratio de 2. A noter la faible rentabilité de l'Italie, des Pays-Bas et de l'Espagne estimée sur la base de ce ratio.

Décomposition de l'évolution du coût horaire du travail (2000=100)							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Allemagne							
Coût horaire du travail	100	107	104	105	115	116	117
Charges sociales	100	109	106	104	136	123	112
Salaires & traitements bruts	100	107	104	105	110	114	119
Irlande							
Coût horaire du travail	100	110	113	126	147	155	163
Charges sociales	100	97	107	119	148	162	177
Salaires & traitements bruts	100	113	115	128	146	153	160
Espagne							
Coût horaire du travail	100	108	105	109	115	114	121
Charges sociales	100	112	105	107	111	112	120
Salaires & traitements bruts	100	107	105	109	116	115	121
France							
Coût horaire du travail	100	100	100	106	110	114	117
Charges sociales	100	101	102	109	114	117	123
Salaires & traitements bruts	100	99	100	105	109	112	114
Italie							
Coût horaire du travail	100	102	107	120	109	110	117
Charges sociales	100	101	107	122	107	109	118
Salaires & traitements bruts	100	102	108	120	109	111	117
Pays-Bas							
Coût horaire du travail	100	97	91	110	114	119	117
Charges sociales	100	87	95	105	112	112	114
Salaires & traitements bruts	100	100	89	111	115	121	118
Suède							
Coût horaire du travail	100	92	88	102	115	111	116
Charges sociales	100	92	85	101	111	114	117
Salaires & traitements bruts	100	92	90	103	107	109	116
Royaume-Uni							
Coût horaire du travail	100	112	125	86	125	111	133
Charges sociales	100	142	202	121	184	201	222
Salaires & traitements bruts	100	107	114	80	115	98	120

Source : Eurostat (SBS) calculs Coe-Rexecode

Ces données doivent cependant être utilisées avec précaution, puisqu'elles rapportent des données en monnaie courante (la valeur ajoutée) à des éléments physiques, le nombre de personnes employées ou le nombre d'heures travaillées. La productivité, qui est évaluée ici en calculant le montant de valeur ajoutée générée par une personne ou une heure travaillée, peut donc aussi être influencée par les prix. Un positionnement dans le haut de gamme ou la capacité à imposer des prix élevés grâce à une forte image, ou encore une poussée d'inflation, risquent d'être interprétés à tort, comme une bonne performance en termes de productivité.

La France figure parmi les pays ayant connu la hausse la plus faible des coûts salariaux horaires au cours de la période 2000-2006 dans le secteur de l'industrie pharmaceutique (+17 % de 2000 à 2006). Elle rejoint en cela la Suède, les Pays-Bas, l'Allemagne et l'Italie. La décomposition du coût du travail indique que la croissance des salaires et traitements bruts a été la plus faible parmi les huit pays présentés ici. Ce sont les charges sociales qui ont le plus pesé dans la croissance du coût horaire du travail entre les années 2000 et 2006. Cette évolution est d'autant plus pénalisante que, ainsi que nous l'avons vu, l'industrie pharmaceutique française est, après la Suède, celle qui connaît le taux de cotisations sociales patronales le plus élevé en Europe.

En résumé, les coûts de la main d'œuvre dans l'industrie pharmaceutique opérant en France sont proches de ceux pratiqués par ses principales concurrentes. Leur évolution depuis le début des années 2000 a été proche de celle observée chez la plupart de ses principaux concurrents. Elle se distingue toutefois par une proportion de charges sociales plus élevée que dans le cas de ses concurrentes.

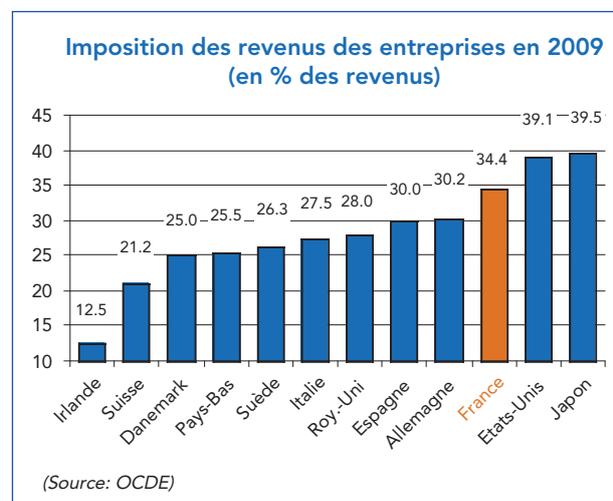
L'imposition du capital

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. 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 qu'elle joue un rôle 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 un phénomène cumulatif de concentration de l'activité dans ou hors du territoire national.

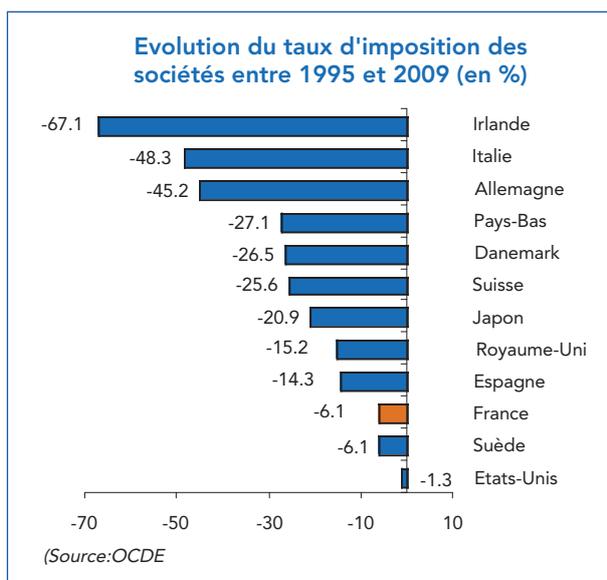
Concernant les entreprises et la taxation de leurs bénéfices, et indépendamment des questions posées par la taxe professionnelle, la situation française en matière d'impôt sur les sociétés (IS) apparaît plutôt mauvaise, et en réalité en bas du classement des pays européens.

La France compte parmi les pays pratiquant la plus forte fiscalité sur les revenus des entreprises. Le taux moyen d'imposition des bénéfices est de l'ordre de 34 %, ce qui place la France en troisième position des principaux pays de l'OCDE. Seuls le Japon et les Etats-Unis pratiquent des taux d'imposition des revenus des entreprises supérieurs au taux français.



Parmi les pays imposant le plus faiblement les entreprises, l'Irlande occupe de loin la dernière position donnant lieu à un écart de plus de 20 points avec le taux pratiqué en France. La Suisse présente un taux d'imposition extrêmement compétitif avec un peu plus de 21 %. La fiscalité pratiquée au Royaume-Uni (taux d'imposition des entreprises de 28 %) renforce l'attractivité de ce territoire, en particulier vis-à-vis de l'Allemagne et de la France qui sont les deux pays avec lesquels la compétition est la plus forte.

Qui plus est, la position occupée par la France en termes de fiscalité des entreprises s'inscrit dans une tendance forte et généralisée de réduction des taux d'imposition dans les principaux pays développés. Ainsi, sur la période comprise entre 1995 et 2009, le taux d'imposition en France a connu une réduction de l'ordre de 6 %, ce qui représente à peu près deux points de moins sur le taux pratiqué. C'est toutefois l'une des plus faibles baisses du taux d'imposition constatée sur le panel des pays étudiés.



On remarque que l'Irlande a obtenu une forte attractivité grâce à une stratégie volontariste de réduction du taux d'imposition des entreprises (baisse de 67 % du taux d'imposition entre 1995 et 2009). L'Allemagne et le Royaume-Uni s'inscrivent également dans cette tendance à l'atténuation du poids de la fiscalité des entreprises avec une réduction du taux d'imposition respectivement de -45 % et -15 % de 1995 à 2009. L'accroissement de la « compétitivité » fiscale allemande est d'autant plus spectaculaire que le taux d'imposition pratiqué par ce pays en 1995 était le plus élevé du panel de pays (55 %).

Toutefois, les taux d'imposition légaux ne reflètent qu'imparfaitement les taux effectifs d'imposition qui intègrent différents effets d'assiettes. Ainsi une étude de l'Institut of Fiscal Studies reprise par l'OCDE¹⁰ montre qu'en 2005, dernière année étudiée, les taux effectifs moyens et marginaux de l'impôt sur les sociétés en France sont comparables à la moyenne non pondérée des pays industrialisés. Ils s'établissent respectivement à 25 et 20 % en 2005. Cependant, ce taux moyen est globalement stable depuis 2000, alors qu'il a reculé de près de cinq points en Allemagne entre 2000 et 2005. A cette date, il restait encore nettement supérieur à celui observé en France. L'écart s'est cependant à nouveau probablement réduit en raison du fort abaissement du taux de l'impôt sur les sociétés qui a été réalisé en Allemagne début 2008.

Les observations précédentes s'appliquent à l'ensemble des entreprises opérant sur le territoire. En ce qui concerne plus spécifiquement le cas des entreprises de l'industrie pharmaceutique, ces dernières ont probablement pu bénéficier relativement plus de certains dispositifs d'allègements fiscaux que cela n'est le cas pour des entreprises d'autres secteurs. En raison du montant élevé des dépenses en R & D réalisées par les entreprises de l'industrie pharmaceutique, elles ont ainsi pu relativement plus bénéficier du dispositif du crédit impôt-recherche. De même, le statut de Jeune

¹⁰ « Le défi de redressement de la compétitivité française », Document de Travail du Département des affaires économiques de l'OCDE, n° 720, Editions OCDE, Août 2009

Entreprise Innovante (JEI) bénéficie fortement aux entreprises issues du secteur des biotechnologies de santé.

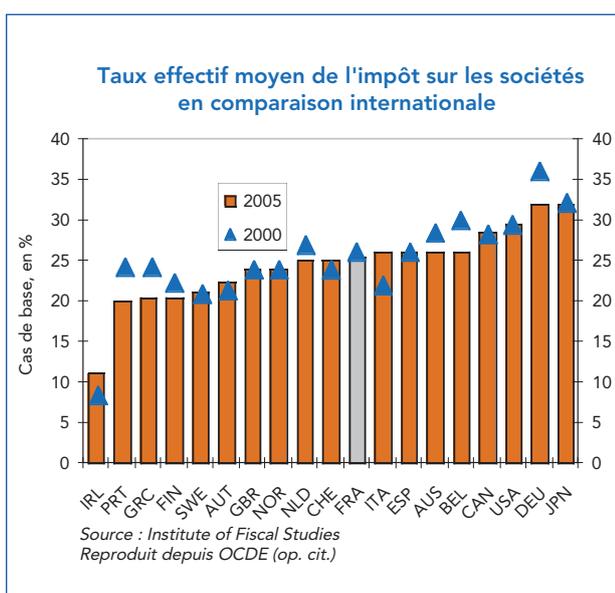
Ce statut, créé par la Loi de finances de 2004, confère aux jeunes PME hautement innovantes des allègements d'impôts et de charges sociales sur les emplois dédiés aux activités de recherche. Les entreprises éligibles à ce statut doivent être des PME (employant moins de 250 personnes, ayant un chiffre d'affaires inférieur à 40 millions d'euros ou un total de bilan inférieur à 27 millions d'euros), créées depuis moins de cinq ans, détenues à plus de 50 % par des personnes physiques, ayant réalisé des dépenses de recherche représentant plus de 15 % des charges totales et n'ayant pas été créées dans le cadre d'une concentration, d'une restructuration ou d'une extension d'activités préexistantes. Les entreprises éligibles à ce statut peuvent bénéficier d'une exonération totale d'impôt sur les bénéfices pendant trois ans et partielle les deux années suivantes, d'une exonération d'imposition forfaitaire et d'exonérations de taxes locales. Le statut de JEI inclut des exonérations de cotisations sociales patronales de sécurité sociale pour les salariés qui participent à son activité de recherche.

Selon France Biotech, 20 % des 1700 entreprises ayant bénéficié du statut de JEI interviennent dans le domaine des biotechnologies. Le dispositif aurait permis une réduction de 20,7 % sur le montant des salaires versés. 76 % des JEI du secteur biotech auraient accru leur effort de recrutement de personnel de R & D, 72 % auraient lancé de nouveaux projets de recherche et 74 % auraient acquis de nouveaux équipements pour la R & D.

En résumé, le niveau du taux d'imposition des résultats des entreprises en France est relativement plus élevé que dans les économies concurrentes. Surtout, plusieurs de ces dernières ont mis en place depuis le début des années 2000 des politiques de baisse des taux d'imposition apparent comme effectif alors qu'ils sont restés relativement stables en France.

Des dispositions spécifiques (crédit impôt recherche, jeune entreprise innovante...) permettent certes d'alléger le coût de la fiscalité pour les entreprises de secteurs innovants comme l'est l'industrie pharmaceutique. Toutefois, cette industrie subit en France plusieurs prélèvements spécifiques : contribution sur les dépenses de promotion (créée en 1983), contribution sur les grossistes pharmaceutiques, taxe sur les ventes directes, taxes et redevances versées à l'AFSSaPS, taxe sur le chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques (créée en 2004), contributions de sauvegarde et remises conventionnelles. Ces différentes taxes spécifiques à l'industrie pharmaceutique sont d'un poids de l'ordre de 4 % du chiffre d'affaires taxable. Nous ne disposons malheureusement pas d'éléments précis de comparaisons nous permettant de rapprocher les situations spécifiques des industries pharmaceutiques des pays européens du point de vue de la taxation spécifiques de leurs résultats.

Point *a priori* favorable en revanche, l'annonce de la suppression de la taxe professionnelle, pour son assiette équipement et biens mobiliers, pourrait limiter dans les prochaines années le coût du capital investi, levant ainsi un frein à l'attractivité du territoire pour l'investissement dans des unités fortement capitalistiques.



L'image des produits pharmaceutiques français

La compétitivité d'un produit sur un marché mondial ne se réduit pas à sa seule dimension de coût. Elle dépend également de la qualité associée au produit. Cette question prend d'autant plus de sens dans le cas du médicament où l'exigence de qualité du service rendu par le produit est première, celle-ci dépendant notamment fortement de la fiabilité des contrôles mis en place à chacune des étapes de la chaîne de valeur du médicament.

Les déterminants traditionnels de la compétitivité sont le plus souvent centrés sur les prix. Mais si des prix élevés peuvent refléter des coûts de production élevés, ils peuvent aussi signifier une meilleure qualité intrinsèque des produits ou encore un positionnement sur une gamme supérieure. L'appréciation de la compétitivité-prix ne peut donc être totalement dissociée d'autres éléments sur lesquels s'établit la concurrence, que l'on peut regrouper sous le terme générique de compétitivité hors prix.

Coe-Rexecode réalise ainsi depuis 1990 une enquête sur l'image des produits en provenance de différents pays d'origine, en termes de compétitivité-prix et hors prix. Elle compare l'offre des principaux producteurs mondiaux, mais uniquement sur le marché européen. L'enquête est effectuée auprès des importateurs qui sont généralement des grossistes ou des directeurs d'achat.

Sur chacun des six marchés européens enquêtés (France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Belgique et Espagne), les importateurs jugent les produits des autres pays selon leurs prix et leurs caractéristiques hors prix (qualité, contenu en innovation technologique, notoriété, ergonomie-design, délais de livraison, service commercial, service aux utilisateurs, service après-vente et rapport qualité-prix). Les importateurs évaluent si le produit, sous ces différents aspects, est mieux, aussi bien ou moins bien placé que l'ensemble des produits concurrents présents sur leur marché (y compris les produits nationaux). On en déduit donc des

scores moyens relatifs pour chacun des pays d'origine, sur le critère prix et sur l'ensemble des critères hors prix. Un score élevé décrit donc une bonne compétitivité sur le critère analysé. Cette méthodologie permet ainsi d'apprécier le positionnement relatif des pays, selon une vision que l'on pourrait juger subjective.

Les résultats suivants portent sur l'exploitation de l'enquête image sur les biens de consommation concernant uniquement les produits pharmaceutiques. L'échantillon étant plus restreint que pour d'autres produits, les intervalles de confiance sont plus grands si bien que les variations d'une enquête à une autre sont à prendre avec précaution. Une première exploitation sera donc effectuée tout d'abord sur une moyenne des résultats des trois dernières enquêtes (2004, 2006 et 2008).

Environ 480 importateurs européens sont interrogés (80 par pays) dans le cadre de cette enquête. Les seuls importateurs de produits pharmaceutiques étaient au nombre de 34, 49 et 31 successivement en 2004, 2006 et 2008, soit une moyenne de 38 (8 % de l'ensemble des importateurs).

Sur l'ensemble des cinq premiers critères à partir desquels est jugée l'image hors-prix des produits, le classement est homogène. Toutefois, le critère de design-ergonomie donne une bonne performance aux produits italiens et une moins bonne aux produits allemands (seule faiblesse des produits allemands). On note également que les points forts des produits japonais et américains se trouvent dans le contenu en innovation. Celui-ci est en revanche la seule faiblesse relative des produits français avec, dans une moindre mesure, la notoriété. Par ailleurs, l'image hors-prix des produits pharmaceutiques issus des pays d'Europe centrale et de l'Est, des pays d'Asie en général et de la Chine en particulier paraît particulièrement faible.

Le critère synthétique hors-prix récapitule ce classement : l'appréciation des critères hors-prix des produits pharmaceutiques allemands, français, japonais et américains est positive. Sont mal notés

les produits pharmaceutiques issus des PECO, d'Asie et de Chine. Les produits pharmaceutiques italiens, britanniques et espagnols sont dans une situation intermédiaire.

Du point de vue des services associés (technique, après-vente, commercial), le classement est identique. On note toutefois la faiblesse relative des produits américains. L'image des services associés aux produits français est aussi bonne que celle des produits allemands.

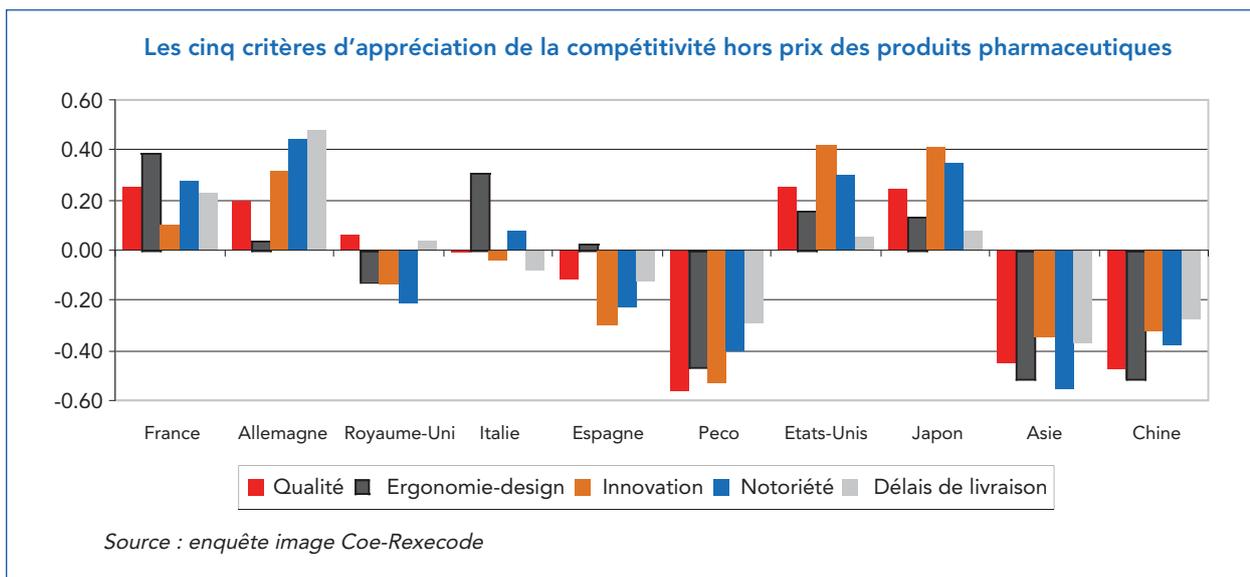
Du point de vue du critère prix des produits pharmaceutiques, la Chine et l'Asie se détachent par la faiblesse des prix, suivi par les PECO. Par contre, les produits britanniques sont de loin jugés les plus chers (témoignant d'une mauvaise compétitivité prix), suivi des produits allemands et français. Les produits américains et japonais sont dans la moyenne, proches des produits espagnols et italiens.

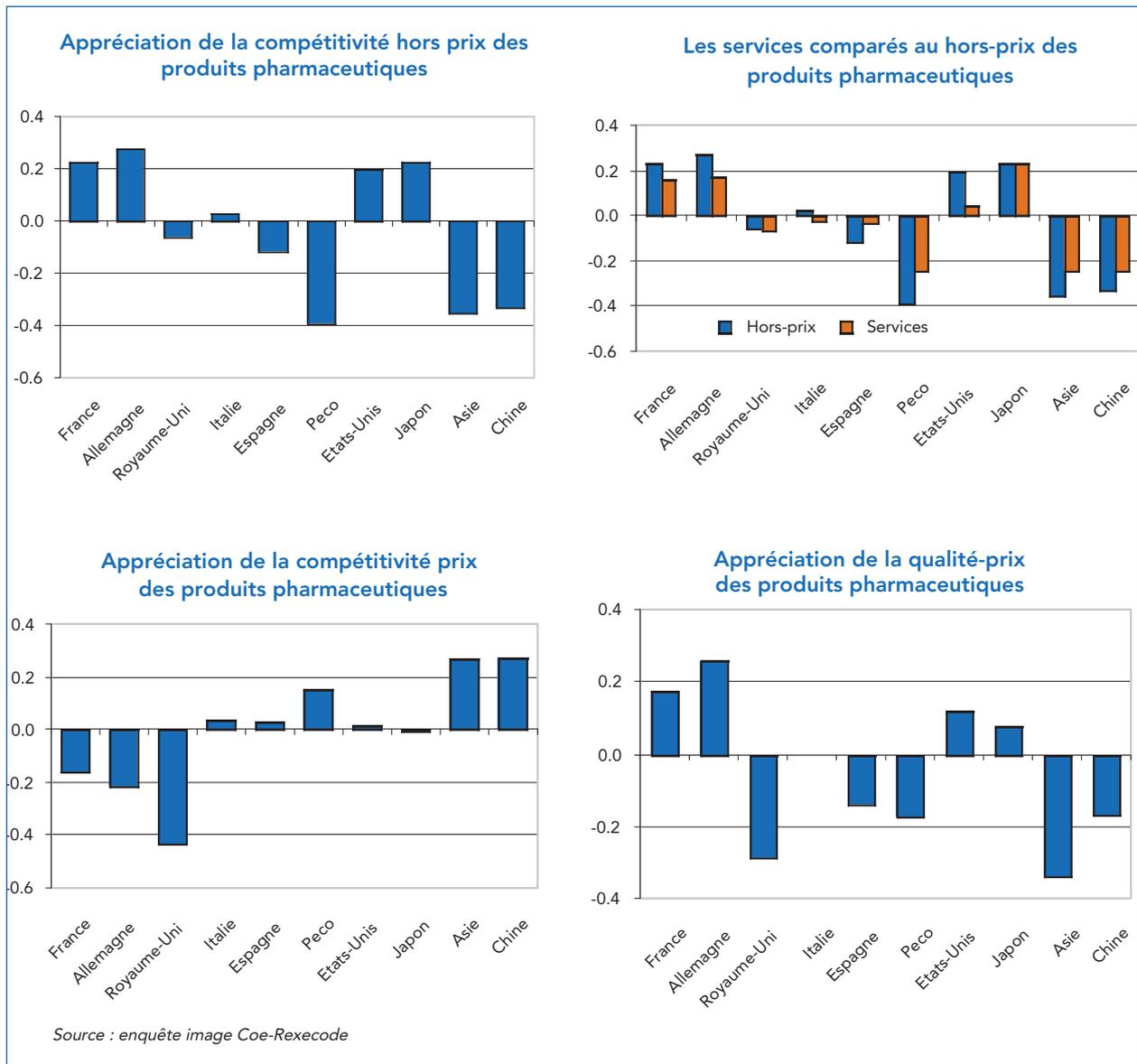
Du point de vue du rapport qualité-prix, le classement est pratiquement celui du critère hors-prix, qui est donc prédominant pour ce rapport. La seule exception provient des produits britan-

niques, qui étant jugés chers, pâtissent d'un rapport qualité-prix jugé médiocre. Les produits pharmaceutiques français apparaissent ainsi à la deuxième place derrière les produits pharmaceutiques allemands en ce qui concerne l'appréciation de leur rapport qualité-prix.

Du point de vue évolutif, les résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de la faible taille de l'échantillon. Il semble que depuis 2006, l'image-prix des produits allemands et français se soit détériorée (depuis 2004 pour les produits britanniques) alors que celle des produits japonais et américains s'est améliorée. L'avantage prix des produits asiatiques (chinois en particulier) s'est clairement apprécié entre 2006 et 2008. Les images hors-prix sont plus stables. Sauf dans le cas des produits pharmaceutiques japonais dont l'image hors-prix s'améliore fortement.

En résumé, les produits de l'industrie pharmaceutique française présentent une bonne image générale de leur rapport qualité-prix. Les points forts des produits français tiennent notamment à leur ergonomie-design et à leur notoriété. Leur contenu

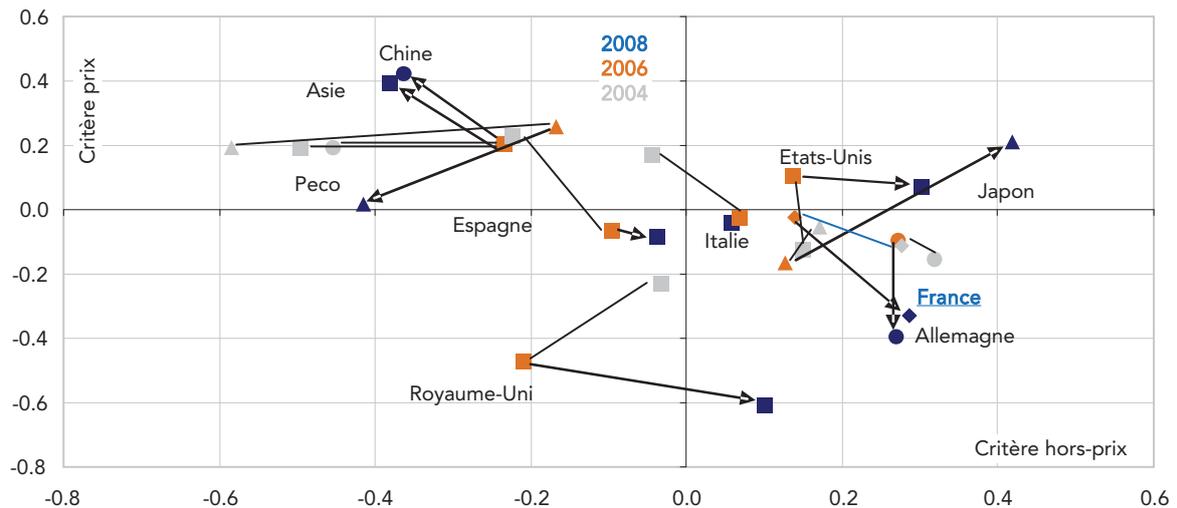




en innovation est jugé plus défavorablement (notamment en comparaison des produits allemands). Cette dernière observation peut apparaître préoccupante dans un contexte où le développement d'innovations incrémentales (par exemple sur la forme galénique du médicament ou des innovations marketing) peut aider à allonger

le cycle de vie des produits. L'image-prix des produits pharmaceutiques français est parmi les plus faibles mais un peu moins dégradée que celle des produits allemands. De 2004 à 2008, l'image-prix des produits français comme allemands a eu tendance à se dégrader alors que l'image des critères « hors-prix » restait relativement stable.

Evolution du positionnement relatif de l'image prix et hors prix entre 2004 et 2008
Produits pharmaceutiques



Source : enquête image Coe-Rexecode

La position de la France dans le domaine de la R&D pharmaceutique

Le secteur de l'industrie du médicament est un des secteurs qui effectue les plus importants efforts de recherche et développement. Le poids des dépenses de R & D dans le chiffre d'affaires de l'industrie du médicament est de plus de 12 % en 2006, à comparer avec un poids de 3,2 % pour l'ensemble des entreprises des secteurs principalement industriels. En 2007, ces dépenses représentent 4,8 milliards d'euros en France, ce qui la place derrière le Royaume-Uni (6,5 milliards d'euros) mais devant l'Allemagne (4,5 milliards d'euros selon les données de l'EFPIA). Les dépenses pour la recherche pharmaceutique représentent un montant équivalent à 15,9 % du chiffre d'affaires de l'industrie en Europe contre 3,4 % tous secteurs confondus.

L'augmentation des dépenses de R & D est une tendance constatée dans les principaux pays. Toutefois la France a perdu la tête du classement européen des montants des dépenses de R & D qu'elle occupait en 1995 au profit du Royaume-Uni. L'effort relatif en R&D réalisé dans l'industrie pharmaceutique en France s'est ainsi réduit. Plus préoccupant, les montants de R & D de l'industrie pharmaceutique en France ne sont comparés ici qu'à ses principales concurrentes européennes. Or, comme le notait l'EFPIA en 2007, entre 1990 et 2006, l'investissement en R & D pharmaceutique a été multiplié par 5 aux Etats-Unis, tandis qu'il n'était multiplié que par 2,9 en Europe. Le retard relatif de l'Europe par rapport aux Etats-Unis en termes de site de recherche puis de production de médicaments risque de s'accroître.

Exprimés en poids dans l'emploi, les effectifs de R&D français ont légèrement dépassé en 2007 leur niveau de 1995 pour représenter près de 22 % de l'emploi total du secteur de l'industrie pharmaceutique. L'industrie du médicament emploie dans son ensemble, 14 000 chercheurs salariés, soit 14 % des effectifs, un niveau élevé par rapport à d'autres secteurs. 80 % de ces effectifs sont concentrés dans 10 entreprises. L'évolution des effectifs de R & D est similaire à celle des dépenses, y compris dans le fait que la France affiche une progression moindre sur la période 1995-2007 que ses principaux voisins européens. En particulier, la France est le seul pays avec la Suisse à avoir connu une phase de réduction du poids des effectifs de R & D dans l'emploi total du secteur entre 1995 et 2000.

Les résultats de la R&D peuvent être appréciés à partir des statistiques de dépôts de brevets.

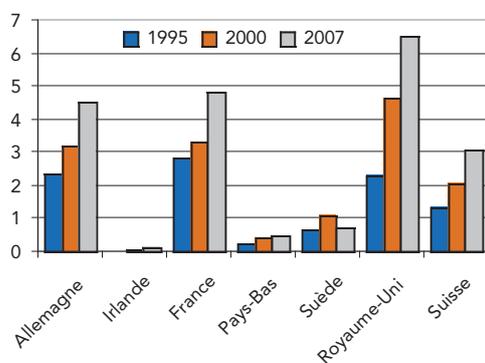
La part des brevets de médicaments déposés à l'OEB par des inventeurs français dans les brevets déposés par l'ensemble des inventeurs a reculé de manière assez régulière depuis le début des années 1990. Elle est d'environ 5 % en 2006 contre un pic à 7 % en 1990. Elle est inférieure à celle des brevets déposés par des inventeurs alle-

mands et à celle des brevets déposés par des inventeurs britanniques.

Un constat similaire peut être effectué quand sont pris en compte les brevets triadiques de médicaments, c'est-à-dire les brevets déposés à la fois auprès des offices européen, américain et japonais de protection de la propriété intellectuelle. En 2006, les inventeurs français avaient déposé 4,4 % des brevets triadiques de la classe des médicaments. Cette proportion était de 6,4 % en 2000. La part des inventeurs allemands dans les brevets triadiques mondiaux a également reculé. Elle a perdu 2,6 points entre 2000 et 2006. Elle est de 7,4 % en 2006.

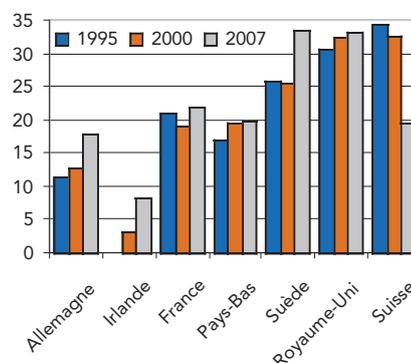
Surtout, l'attractivité de l'Europe en général pour l'implantation de sites de R & D paraît s'affaiblir. Un recensement effectué par l'EFPIA des mouvements de localisation et de délocalisation des sites de R & D de 22 groupes pharmaceutiques mondiaux relevait que seuls deux nouveaux sites de recherche avaient été implantés en Europe entre 2001 et 2006 alors que 18 sites de recherche avaient été fermés. Les proportions respectives sont de 6 et 5 sites aux Etats-Unis qui présentent donc un solde positif et de 14 ouvertures de sites de R & D en Asie contre une seule fermeture.

Dépenses intérieures de R&D dans l'industrie pharmaceutique (en milliards d'euros)



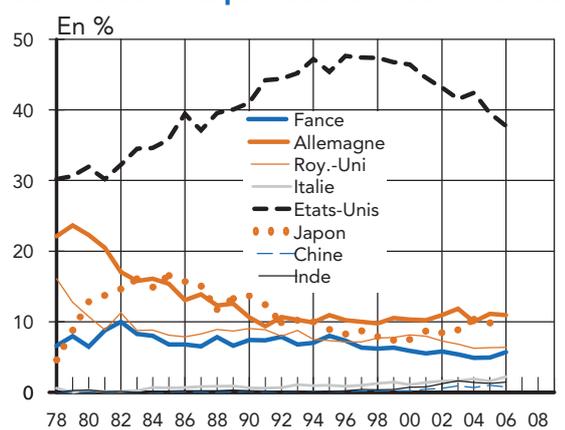
Source : EFPIA et VFA pour l'Allemagne

Emploi R&D dans l'industrie pharmaceutique (en % de l'emploi total dans le secteur)



Source : EFPIA

Parts des brevets déposés à l'OEB dans la classe des médicaments par nationalité de l'inventeur



Source : Office européen des brevets © Coe-Rexecode

En résumé, il apparaît que dans le domaine de l'effort de R & D, c'est l'Europe qui globalement paraît prendre du retard par rapport aux Etats-Unis, voire à l'Asie. Parmi les pays européens, l'effort de recherche de l'industrie pharmaceutique en France a un peu moins progressé que dans l'ensemble des pays européens. Il y a là un risque d'érosion de la position compétitive de l'industrie française d'autant que la part des brevets européens dans le domaine des médicaments détenus par des inventeurs français a eu tendance à reculer depuis le début des années 1990.

La position de la France dans l'attractivité des essais cliniques

Les essais cliniques sont des phases essentielles de l'activité de développement des entreprises du médicament, préalables à toute mise sur le marché.

Lors de précédentes études réalisées par Coe-Rexecode sur les évolutions de l'industrie du médicament (en 2004 et 2005), le segment des essais cliniques a été perçu comme un enjeu important de l'attractivité du secteur en son ensemble. Une étude réalisée par AEC Partners avait fait ressortir qu'entre 1996 et 2003, la part de marché de la France dans les essais cliniques en Europe était passée de 28 % à 13 %.

Le rapport Marmot avait également insisté sur le caractère très préoccupant du recul de la France dans le domaine des essais cliniques. Les inquiétudes portaient sur la sous représentation des experts, des investigateurs et des patients français dans les grands essais cliniques internationaux. Etaient également soulignés dans notre étude réalisée en 2005, les handicaps en termes d'accessibilité aux patients et leur vitesse de recrutement, la qualité des investigateurs. Les entretiens menés alors et certains entretiens plus récents réalisés dans le cadre de l'actualisation de nos précédents travaux mentionnaient un certain détachement du corps médical vis-à-vis des études cliniques malgré la place importante de la pharmacologie clinique dans les hôpitaux.

La proportion des essais cliniques réalisés en France parmi l'ensemble des essais cliniques réalisés au sein des quinze premiers pays de l'Union européenne avait poursuivi son érosion de 2005 à 2007. Elle s'est redressée depuis si l'on en juge par le recensement des essais cliniques effectué par le National Institute of Health des Etats-Unis¹¹. En 2005, 15,5 % des essais cliniques, toutes phases confondues (de I à IV), réalisés dans l'Union Européenne à 15 étaient effectués en France. En 2007, cette part est tombée à 11,4 %. Elle est remontée depuis à 14,5 % au cours du premier semestre 2009. Le recul observé entre 2005 et début 2009 s'observe pour toutes les

¹¹ Voir la base de données en ligne de l'Institut national américain de la santé <http://clinicaltrials.gov>. Le recensement des essais cliniques antérieurs à 2005 par cette source d'information est très lacunaire, empêchant ainsi toute comparaison internationale avant cette date. L'exhaustivité des essais cliniques réalisés depuis 2005 n'est pas non plus garantie dans cette base de données ce qui invite à prendre avec précaution les résultats issus de ce travail de comparaison du nombre d'essais cliniques effectués par pays.

phases des essais cliniques. Il est très fort pour les essais de phases I et IV. En 2005, les essais cliniques de phase I réalisés en France représentaient 12,6 % des essais cliniques de phase I effectués dans l'Union européenne à 15. Cette proportion est tombée à 10,1 % au cours du premier semestre 2009. De manière surprenante, alors que le Royaume-Uni est souvent réputé pour l'attractivité de son site pour la réalisation des essais cliniques, il n'accueille début 2009 que 12,2 % des essais cliniques réalisés dans l'Union européenne à 15. Le Royaume-Uni concentre en revanche près du quart des essais cliniques de phase I conduits en Europe. C'est l'Allemagne qui détient la première place au titre de principal pays d'accueil des essais cliniques avec 18,3 % des essais cliniques effectués en Europe, soit le même niveau que celui de 2005.

La position de la France sur le marché européen des essais cliniques paraît donc avoir interrompu un repli amorcé au cours des années 1990. Toutefois, plus encore que par rapport à l'ensemble européen, l'écart s'accroît par rapport au nombre d'essais cliniques réalisés aux Etats-Unis. Les essais cliniques réalisés outre-Atlantique sont devenus plus nombreux que ceux réalisés dans l'ensemble de l'Union européenne à 15 à partir de 2008. Le nombre d'essais cliniques en France est équivalent à 13 % du nombre d'essais pratiqués aux Etats-Unis, cette proportion était de 15,4 % en 2005. Elle correspond à peu près au rapport de taille des marchés nationaux du médicament : la France représentant 5 % du marché mondial du médicament selon l'EFPIA contre 44 % pour les Etats-Unis en 2006.

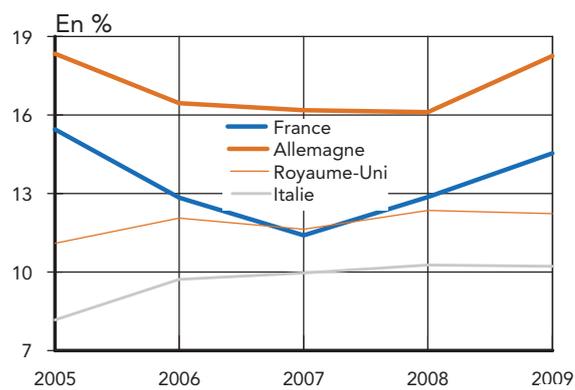
L'étude sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale¹² fondée sur une enquête menée auprès d'entreprises a relevé plusieurs améliorations au cours des dernières années à même de renforcer l'attractivité du site France. Les délais de signature des contrats hospitaliers ont été réduits au cours des deux dernières années à la faveur de simplifications administra-

tives. La vitesse de recrutement des patients a été améliorée ce qui ne s'est pas fait au prix d'une perte de cohérence avec les objectifs de recrutement. Point plus négatif en revanche, la perception par les maisons-mères de la qualité des investigateurs et de l'importance des leaders d'opinion s'est dégradée. Plusieurs domaines d'excellence apparaissent à la lecture de cette enquête en particulier dans les phases précoces de développement et les domaines de l'oncologie.

Cette amélioration de la perception de l'attractivité du site France pour la réalisation d'essais cliniques s'effectue sur fond de restructuration de la recherche clinique à l'hôpital, lieu privilégié de conduite des essais cliniques.

Plus généralement, la perte d'attractivité de la France pour la conduite de recherche clinique à promotion industrielle avait été prise en compte en 2005 par le CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé). Une mesure emblématique avait été adoptée avec la création en mars 2007 pour une durée de quatre ans du CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais des

Part de chaque pays dans les essais cliniques réalisés dans l'UE à 15 (toutes phases d'essais cliniques confondues)



(source: US National Institute of Health, clinical trials.gov)
* 1er semestre 2009

© Coe-Rexecode

¹² C. Lassale et al. : « La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du LEEM », *Thérapie*, vol. 63, n° 5, pp. 345-357, 2008.

Produits de Santé) dont l'objet est de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements de santé ou dans le cadre des réseaux de soins.

En résumé, il est probablement trop tôt et trop rapide d'attribuer à la création du CeNGEPS les indices encore ténus d'une amélioration de l'attractivité de la France pour la recherche clinique. L'importance de son marché national fait déjà de la France un pays attractif pour les essais cliniques. L'amélioration permanente des conditions de réalisation des essais cliniques devrait contribuer à renforcer cette attractivité en particulier dans le domaine des essais de médicaments issus des biotechnologies pour lesquels la France connaît un important retard par rapport à l'Allemagne et surtout au Royaume-Uni (voir infra).

La position de la France dans le développement des industries de biotechnologie

Les entreprises de biotechnologies

L'analyse statistique de l'importance de l'activité de biotechnologie de santé se heurte à des choix de définitions de périmètre. L'exemple du recensement du nombre d'entreprises de biotechnologie en fournit une bonne illustration. Selon l'OCDE, 824 entreprises en France interviennent en 2006 dans le domaine de la recherche et du développement en biotechnologie. Selon la base de données nationale des biotechnologies créée à l'initiative

du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, 296 entreprises en France élaborent des produits ou utilisent des procédés faisant appel à des biotechnologies. Elles constituent le noyau dur du secteur et semblent être un échantillon d'un panel d'environ 350 à 400 entreprises. Enfin, Ernst and Young¹³, estimait à 218 en 2006 le nombre d'entreprises de biotechnologies en France intervenant dans le domaine de la santé.

C'est cette dernière donnée qui nous paraît la plus proche du champ d'investigation de notre étude. La divergence des sources utilisées souligne combien toute comparaison des performances des différents sites de production reste encore délicate en l'état de développement de la statistique. L'effort conduit dans le sens d'une harmonisation statistique par l'OCDE est des plus louables. Des « trous » importants apparaissent cependant encore, ne serait-ce qu'en l'absence de segmentation précise des entreprises de biotechnologies selon leur domaine applicatif (santé, énergie, alimentation ...). De plus, aucune donnée sur le développement des biotechnologies au Royaume-Uni n'est accessible dans la base de données de l'OCDE.

Selon les estimations produites par Ernst and Young, le nombre d'entreprises de biotechnologie en France représente un peu plus de 60 % du nombre d'entreprises du même secteur opérant en Allemagne. Le nombre d'employés dans les sociétés françaises de biotechnologie cotées représente un peu moins de la moitié des effectifs des entreprises britanniques cotées du même secteur. L'emploi privé dans les biotechnologies de santé

Les chiffres-clés des entreprises de biotechnologie en 2006

	Etats-Unis	Europe	Allemagne	France	Royaume-Uni
Nombre de sociétés	1 452	1 621	355	218	274
Nombre de sociétés cotées	336	156	22	11	63
Nombre d'employés dans les sociétés cotées	130 600	39 740	13 094	8 142	18 134

Source : Ernst and Young, Beyond borders 2007

¹³ In Beyond borders, 2007

est estimé à environ 20 000 personnes en France selon le LEEM si l'ensemble des entreprises de biotechnologie est pris en compte, un nombre proche des effectifs travaillant dans les seules sociétés de biotechnologie cotées du Royaume-Uni.

La recherche

Les données plus récentes produites par Ernst and Young montrent que, malgré le développement du secteur des biotechnologies notamment au Royaume-Uni, le retard européen par rapport aux Etats-Unis est impressionnant. Si le nombre d'entreprises de biotechnologies est, en 2008, quasiment identique d'une rive à l'autre de l'Atlantique, en revanche, le nombre d'employés dans le secteur est deux fois plus important aux Etats-Unis qu'en Europe. Plus encore, le chiffre d'affaires des entreprises américaines de biotechnologie qui sont cotées est quatre fois supérieur au chiffre d'affaires de leurs homologues européennes et leurs dépenses de R & D sont dans un rapport de 1 à 5 en faveur des entreprises américaines. Les données fournies pour 2008 ne permettent pas d'apprécier les poids relatifs des entreprises britanniques, allemandes et françaises.

De cette divergence des efforts de R & D et plus généralement des poids économiques des entreprises de chaque côté de l'Atlantique, il ressort que le portefeuille français des médicaments en développement représente 12 % du portefeuille européen, sachant que le portefeuille de médicaments en développement dans les industries pharmaceutiques et des biotechnologies en Europe représente 30 % du portefeuille mondial. Celui des Etats-Unis représente 57 % du portefeuille mondial.

Les statistiques sur les brevets de biotechnologies illustrent également le retard relatif de la France. En 1994, 5,6 % des brevets déposés à l'OEB l'avaient été par des inventeurs français. Cette proportion est tombée à 4,6 % en 2005, dernière année connue. Dans le même temps, la part des brevets allemands dans les brevets de biotechnologie déposés à l'OEB est passée de 8,7 % à 10,7 %.

Plus largement, les inventeurs français sont les détenteurs de 3,7 % de l'ensemble des brevets triadiques de biotechnologies en 2006. Cette part a légèrement progressé depuis 2000. Elle était alors de 3,4 %. Les inventeurs allemands détiennent 6,7 % des brevets triadiques en biotechnologie et les britanniques 4,4 % en 2006. La première place revient aux inventeurs américains qui détiennent 43,5 % des brevets triadiques de biotechnologiques devant le Japon avec 11,6 % des brevets.

L'examen de la position de la France dans la recherche biomédicale passe par l'analyse de l'effort de recherche publique dans ce domaine. Celle-ci mobilise environ 22 % du potentiel national de recherche, soit environ 10 000 chercheurs mesurés en équivalents emploi-temps plein. La part du secteur public dans les brevets européens déposés par la France dans le domaine des biotechnologies est en effet de 45,3 % en 2006¹⁴.

Or, l'étude Biomed¹⁵ a montré qu'au plan de la production scientifique, la recherche biomédicale française apparaît sensiblement en retrait par rapport à celle du Royaume-Uni et de l'Allemagne. Ce retrait s'observe tant en ce qui concerne le volume de production scientifique que la visibilité (l'impact) de cette production, l'écart avec ces pays ayant tendance à s'accroître.

¹⁴ Le LEEM relevait en 2008 que : « la loi « Allègre » de 1999 a permis l'émergence d'un nombre important d'entreprises de biotechnologies, issues des activités de valorisation de la recherche académique française, aidée par le mécanisme des bio-incubateurs et des financements publics dédiés à l'amorçage des projets de création d'entreprise et à supporter le développement des sociétés jusqu'à l'étape de preuve de concept. Malheureusement les projets de R & D n'ont pas atteint le degré de maturité les rendant suffisamment attractifs pour les investisseurs ou de potentiels partenariats industriels, dans un environnement international très compétitif ». In Les clés de l'évolution des biotechnologies santé en France, LEEM, avril 2008.

¹⁵ La recherche publique dans le domaine biomédical en France : Analyse quantitative et éléments de diagnostic, *Futuris-ANRT*, étude pilotée par Jacques Lesourne, mai 2008.

Les chiffres-clés des entreprises de biotechnologie en 2008

	Monde	Etats-Unis	Europe	US/Europe
Nombre de sociétés	4 717	1 754	1 836	1.0
Nombre d'employés		190 400	85 612	2.2
Nombre de sociétés cotées	776	371	178	2.1
Chiffre d'affaires (millions dollars)	89 648	66 127	16 515	4.0
Dépenses de R & D (millions dollars)	31 745	25 270	5 171	4.9
Résultat (millions dollars)	-1 443	417	-702	
Nombre d'employés des sociétés cotées	200 760	128 200	49 060	2.6

Source : Ernst and Young, Beyond borders 2009

Au sein de la recherche biomédicale, le secteur de la recherche médicale est, sur tous les registres, en situation plus faible que celui de la biologie fondamentale. Ce constat est toutefois nuancé par les auteurs de l'étude Biomed par le fait que les unités propres des organismes publics de recherche (Inserm, CNRS, CEA et Institut Pasteur) et celles en cotutelle entre les universités et ces derniers ont une production scientifique particulièrement visible au plan international tant en biologie fondamentale qu'en recherche médicale.

Il n'en ressort pas moins qu'en comparaison avec l'Allemagne, le Royaume-Uni et les Etats-Unis, la France connaît la plus forte diminution de ses

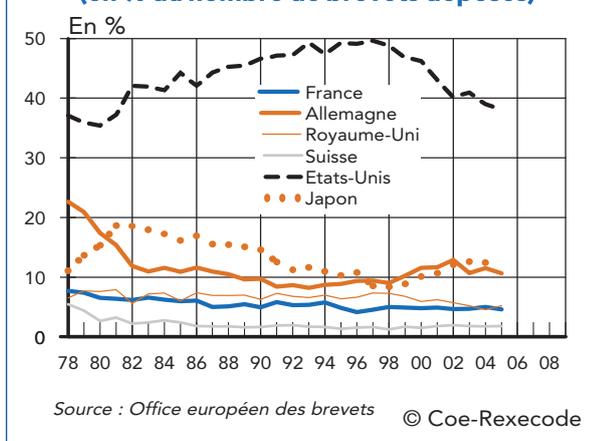
parts mondiales de publications tant en biologie fondamentale qu'en recherche médicale (-15 % en cinq ans). Le Royaume-Uni se situe à un niveau de production 50 % supérieur à celui de la France en biologie fondamentale et double en recherche médicale.

En biologie fondamentale et en recherche médicale, les parts mondiales de publications scientifiques de la France, qui sont respectivement de 4,5 % et 4,2 % ont connu une baisse importante, la diminution de la part mondiale en recherche médicale étant un peu plus marquée et atteint 17 % entre 2001 et 2006. La part mondiale de citations en biologie fondamentale recule en 2006 pour atteindre 4,3 %.

La part de citations en recherche médicale (3,7 %) est, en 2006, bien inférieure à celle observée toutes disciplines confondues. La diminution des parts mondiales de citations est, au final, voisine de 11 % sur les cinq dernières années pour les deux disciplines. La croissance des ressources financières de la recherche a certes été un peu plus faible en France qu'aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni mais les auteurs de l'étude Biomed n'en font pas le facteur déterminant du recul relatif.

Un frein peut notamment être isolé dans la faible mobilité des chercheurs publics vers l'entreprise. En 2004, moins de 200 chercheurs du service public de la recherche ont utilisé l'un des dispositifs leur permettant de collaborer avec des entreprises privées selon cette même étude.

Part des brevets de biotechnologie déposés à l'OEB par nationalité du déposant (en % du nombre de brevets déposés)



Le développement

Un point critique de la position relative de l'industrie française des biotechnologies de santé apparaît également à l'observation du nombre de produits biotechnologiques figurant dans le *pipeline* du développement des médicaments.

Selon les données recueillies par Ernst and Young, un peu plus de 1000 projets cliniques (toutes phases confondues) sont dans le *pipeline* des entreprises européennes de biotechnologies et de médicaments de spécialités en 2008. Ce nombre est en augmentation de plus d'une centaine d'unités par rapport à l'année précédente. Le Royaume-Uni apparaît comme le premier pays avec plus de 20 % des produits figurant dans le *pipeline*. Cette part est en recul. 36 % des produits en développement en 2006 étaient testés au Royaume-Uni. L'Allemagne vient au troisième rang européen derrière le Danemark, avec un peu plus de 140 produits en développement. La France vient au quatrième rang européen avec environ 120 produits en développement, soit un peu plus de 10 % de l'ensemble des produits en développement à l'échelle européenne. Elle précède la Suisse. En retard dans la recherche en biotechnologie par rapport à ses concurrents européens, la France l'est également dans le domaine du développement.

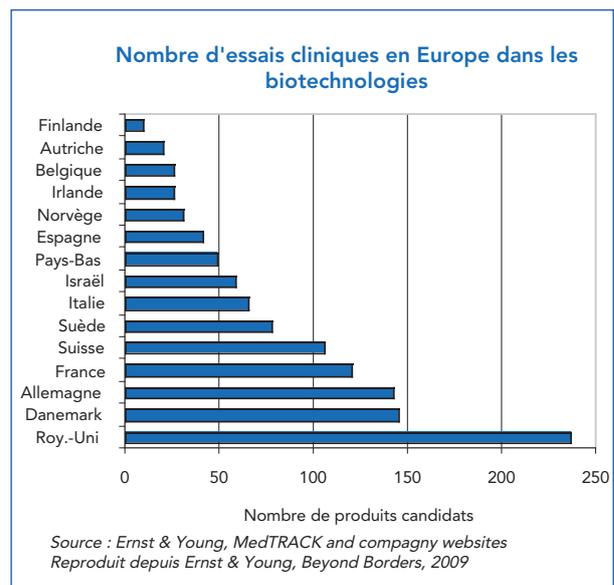
Ce faible positionnement relatif dans le processus de développement renvoie à la compétitivité des essais cliniques français dont nous avons souligné qu'elle a des répercussions importantes dans l'élaboration et les projets même de développement de nouveaux médicaments. L'émergence des biotechnologies, qui permettent notamment de personnaliser les traitements en fonction des patients, rend encore plus aigu l'impératif d'une bonne position en matière d'essais cliniques. Ces derniers permettant d'identifier les éléments de personnalisation des médicaments et leur efficacité à différents dosages. L'évolution vers une « co-production » accrue du médicament – c'est-à-dire d'une production simultanée à l'administration au patient – crée une incitation forte au maintien de l'intégralité de la chaîne de l'industrie du médica-

ment sur un territoire donné. La production de médicaments est ainsi désormais plus proche du dispositif médical comme du patient.

La production

En retard relatif dans les domaines de la recherche comme du développement de biotechnologies de santé, la France paraît également pâtir d'un handicap dans le domaine de la production biotechnologique, à l'exception de la production de vaccins qui reste un domaine d'excellence. La production de lots biotechnologiques s'appréhende dans deux dimensions :

- La production de lots cliniques. Pour mener à bien les phases I et II d'essais cliniques, un accès à une capacité de production rapide, sécurisée de petites unités de produits est indispensable. Des ensembles de plus grande capacité sont nécessaires pour la production de lots testés en phase III. Comme le note Y. Legrain (Rapport du CESE, 2009), la segmentation des lieux de production en fonction des volumes nécessaires entraîne une multiplication des interlocuteurs au cours du processus de mise au point puis de commer-



Enfin, un frein important dans le développement des sociétés de biotechnologie que ce soit en phase de recherche, de développement ou de production tient à l'accès au financement. Ainsi, en 2007, 318 entreprises de biotechnologies ont été financées dans le monde par le capital risque pour un montant total de 6,9 milliards de dollars. Ces investissements sont pour les trois quarts réalisés aux Etats-Unis. Les *start-up* européennes éprouvant plus de difficultés pour attirer des investisseurs que celles des Etats-Unis. En France, les montants investis par le capital-risque dans les entreprises de biotechnologie semblent se stabiliser selon le Rapport Legrain aux environs de 150 à 200 millions d'euros par an depuis 2005. En particulier, les montants dévolus à l'amorçage et au développement représenteraient moins de 20 % de l'ensemble des capitaux investis en *private equity*.

En résumé, forte de son positionnement historique dans le développement industriel des vaccins, la France dispose a priori d'atouts dans la compétition mondiale pour le développement de l'industrie de biotechnologie de santé. Toutefois, plusieurs indicateurs convergent pour souligner la fragilité de la position de l'industrie française que ce soit par rapport à ses concurrentes européennes ou, plus encore, par rapport à l'effort d'investissement réalisé aux Etats-Unis dans le domaine. La part des inventeurs français dans les brevets de biotechnologie recule. La part de marché de sa recherche biomédicale est également sur une tendance négative alors que les produits biotechnologiques en développement en France sont quasiment inférieurs de moitié au nombre de produits en développement au Royaume-Uni. Le risque de voir un retard rédhibitoire sur l'ensemble de la chaîne de valeur du biomédicament s'installer nous paraît fort.

Les pôles de compétitivité

Le développement des pôles de compétitivité apparaît comme un élément incontournable de dynamisation des territoires autour d'un projet d'industrialisation aussi bien pour le secteur pharmaceutique que pour les autres industries.

Toutefois, parvenir à créer un effet d'agglomération puissant nécessite la mobilisation de ressources particulières telles que l'obtention d'une masse critique de capitaux publics investis dans ces structures dont vont dépendre un certain nombre de problématiques de gouvernance. La réussite des partenariats public/privé, dans le cadre des projets de R & D notamment, constitue l'un des principaux enjeux des pôles de compétitivité, tout comme la définition de stratégies et d'objectifs clairs et factuels. Ce souci de lisibilité doit également s'exprimer à l'échelle internationale pour permettre aux investisseurs étrangers d'identifier clairement les centres et les spécialités français dans le domaine du médicament.

Les pôles de compétitivité ont été lancés afin de favoriser l'innovation industrielle de haute technologie issue notamment de la R & D développée en commun entre les sphères publiques et privées. Des retombées positives concernant l'emploi et l'attractivité du site France sont attendues. Identifiés à un territoire, les pôles de compétitivité santé sont spécialisés dans des domaines de recherche définis (Sciences et techniques du médicament à Medicen, nouvelles molécules thérapeutiques à Biovalley par exemple) ce qui constitue un élément indispensable au développement de l'attractivité.

Parmi les 71 pôles de compétitivité, trois pôles dédiés à la santé se distinguent par leur vocation mondiale. Medicen pour la région Ile de France, Lyon Biopole et Alsace Biovalley. A cela s'ajoutent cinq autres pôles santé à vocation nationale. Certaines des clés de l'amélioration de la compétitivité française sont sans conteste à trouver dans ces initiatives.

Les trois pôles de compétitivité mondiaux ou à vocation mondiale ont bénéficié, pour la période 2006/2007, de 91,6 millions d'euros d'intentions de financement public. Ces capitaux sont destinés au développement de 96 projets innovants, ce qui représente 1,05 million d'euros en moyenne par projet. Dans le cas des pôles nationaux, les intentions de financement public pour les années 2006 et 2007 sont d'un montant total de 146 millions

d'euros pour 139 projets, soit là encore 1,05 million d'euros par projet. Au total, les intentions de financement public pour les pôles de santé se montent à 237 millions d'euros pour 2006 et 2007.

La question généralement soulevée dans ce type d'initiative publique est de savoir si les montants mobilisés sont suffisants, et exercent un effet de levier permettant d'atteindre les objectifs fixés. Dans le domaine, les investissements s'apprécient au regard des pratiques en cours dans les pôles de compétitivité étrangers.

Devant l'histoire récente des pôles de compétitivités français, nous ne pouvons les comparer avec les initiatives déjà matures en cours aux Etats-Unis. En revanche l'Allemagne présente un certain nombre de similitudes avec la situation française; un retard relatif dans les biotechnologies au début des années 2000, une stratégie de pôles de compétitivité récente (les « Kompetenznetze ») et une forte volonté des pouvoirs publics de promouvoir la recherche. Ces derniers ont mis en place un financement de 800 millions d'euros entre 2001 et

2005 uniquement pour le programme cadre spécifique aux biotechnologies¹⁶. Ces fonds viennent à l'appui du programme Bioregio actif entre 1997 et 2001 visant à dégager les régions les plus dynamiques en biotechnologies, sièges des plus importants *clusters* allemands actuels (Munich, Heidelberg et Cologne).

La réponse française aux enjeux de la compétitivité semble adaptée lorsqu'elle met en avant les pôles de compétitivité. En revanche, dans les montants de capitaux publics investis qui préexistent à tout engagement privé dans le domaine paraissent en retrait de l'effort accompli notamment outre-Rhin

Parallèlement aux pôles de compétitivité, il existe la notion de cluster industriel (ou agglomérat) qui fournit une grille d'analyse complémentaire de la compétitivité du secteur du médicament. Les pôles de compétitivité sont des structures juridiques regroupant géographiquement des entreprises autour de thématiques précises au sein d'un

Tableau de bord des pôles de compétitivité du domaine de la santé

	Nombre d'entreprises ¹	Nombre de chercheurs ²	Nombre de projets labellisés en 2007	Financement public des projets (mio d'euros) ³
Pôles mondiaux				
Medicen (Ile de France)	150	150	40	50
Lyon Biopôle (Rhône-Alpes)	26	ND	47	23.1
Pôle à vocation mondiale				
Alsace Biovalley (Alsace)	40	109	9	18.5
Pôles nationaux				
Atrlantic Biotherapies (Pays de Loire)	46	59	31	8.1
Pôle cancer-bio-santé (Midi-Pyrénées)	62	94	13	56
Eurobiomed (PACA, Languedoc-Roussillon)	151	ND	37	55.9
Nutrition Santé Longévité (Nord-Pas-de-Calais)	43	37	20	9.6
Prod'Innov (Aquitaine)	58	100	38	16.4

Source : DGCI, Insee, Diact

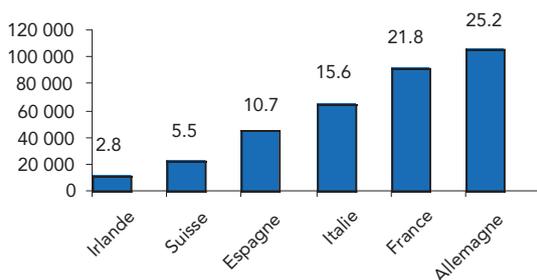
(1) = Nombre d'entreprises impliquées dans le pôle en 2007

(2) = Nombre de chercheurs d'organismes publics de recherche impliqués dans un projet labellisé par le pôle

(3) = Intentions de financement public (cumul des années 2006 et 2007)

¹⁶ Source: Actinbiotech, Les biotechnologies en Allemagne, novembre 2007.

Effectifs nationaux des clusters pharmaceutiques régionaux des principaux pays européens en 2006 (les valeurs représentent la part nationale de l'effectif des clusters du secteur de l'UE27, en %)



Source : Observatoire européens des clusters

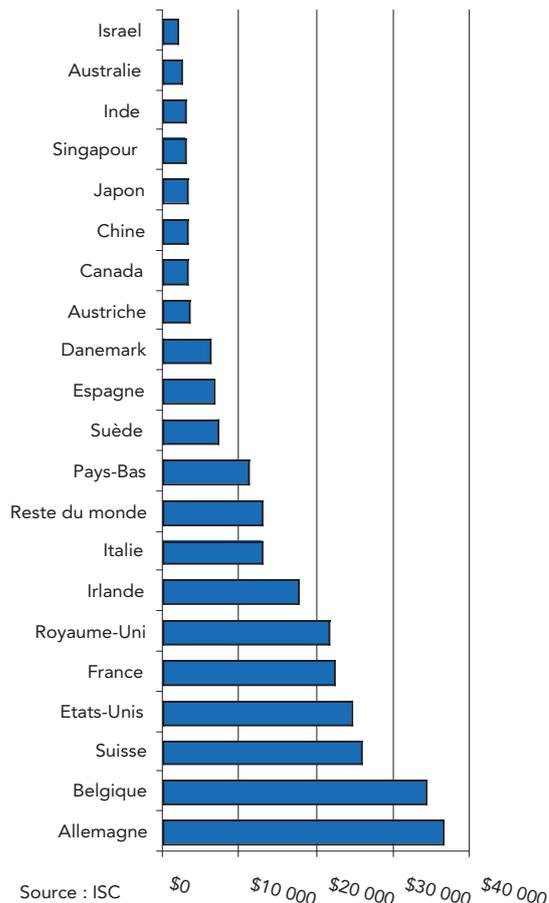
secteur d'activité donné, avec une forte dimension innovation et Recherche et Développement (comme par exemple les vaccins à Lyonbiopôle). Les *clusters* sont définis plus largement en identifiant géographiquement (généralement à l'échelle d'une région) les concentrations significatives de main d'œuvre employée dans un secteur économique (reprenant la classification NACE).

Selon ce mode d'analyse, la région île de France est le cluster le plus important du secteur pharmaceutique (médicament et biomédicament) de l'Europe à 27 en 2006, employant plus de 47 000 personnes. Les deux autres régions sont la Lombardie (34 000 employés) et la Catalogne (25 000 employés)¹⁷. D'après cette méthode d'identification des agrégats sectoriels, les *clusters* du Royaume-Uni, dans le secteur de la biopharmacie, ne présentent pas de caractéristiques suffisamment significatives au regard des trois critères d'appréciation pour apparaître dans ce classement. Au niveau national l'Allemagne occupe la première place en totalisant l'ensemble des emplois présents dans les *clusters* biopharmaceutiques en 2006 (105 000 personnes pour 12 *clusters* identifiés), la France occupe la deuxième position

avec 91 000 personnes réparties dans 6 *clusters* relevant de ce secteur d'activité.

On peut obtenir une indication de la performance de ces *clusters* au travers des volumes d'exportation réalisés spécifiquement par ces agglomérats sur la période 1997 à 2005 (source: Institut pour la stratégie et la compétitivité). La France occupe la

Volume des exportations réalisées par les clusters de biopharmacie entre 1997 et 2005 (en million de dollars)



Source : ISC

¹⁷ L'Observatoire européen des *clusters* établit un classement des *clusters* ayant au moins un critère d'excellence parmi les trois suivants; taille (effectifs d'emplois), spécialisation (rapport de la concentration régionale à la moyenne européenne) et focus (concentration des emplois du secteur d'activité au sein d'un bassin régional d'emploi).

cinquième place avec un volume d'exportations réalisées par les *clusters* présents sur son territoire de l'ordre de 22 milliards de dollars sur l'ensemble des neuf années de référence, ce qui représente 8,5 % de l'ensemble des exportations mondiales des *clusters* durant cette période (pour un volume total de 263 milliards de dollars) et équivaut à près d'une année d'exportation de médicaments de la France.

En revanche, l'évolution des exportations des *clusters* français entre 1997 et 2005 montre une érosion sensible des parts de marché mondiales avec un repli de l'ordre de 1 % alors que les trois premiers pays du classement (hors Belgique) sont stables ou en légère progression (-0,1 % pour les Etats-Unis, 0 % pour la Suisse et +0,3 % pour l'Allemagne). La France est accompagnée dans la baisse de parts de marché mondiales par le Royaume-Uni, pays pour lequel le recul est encore plus net (-2,4 % en détenant 8,2 % des exportations mondiales des *clusters*). La forte progression de l'Irlande (+2,6 %) est susceptible de changer profondément le classement dans les prochaines années à venir si aucune modification n'intervient.

Ainsi, le secteur pharmaceutique français présente de réels atouts tant au niveau de sa concentration géographique et donc des externalités positives qui en découlent, que de la compétitivité, appréciée au travers des exportations de produits pharmaceutiques en provenance de ces zones d'excellence.

La taille et les performances des *clusters* français du médicament, en particulier au regard des autres bassins d'emplois européens du secteur, confirme l'importance que représente ce secteur d'activité pour l'économie française, notamment au regard de la compétition internationale. Toutefois, à l'image des autres éléments constituant de la compétitivité française de l'industrie du médicament, les évolutions relatives des dernières années ne permettent pas de présupposer le maintien de notre position sans un travail de redynamisation et d'adaptation aux nouveaux enjeux productifs et technologiques du secteur.

En résumé, si la politique de promotion des pôles de compétitivité paraît une réponse adaptée par son aptitude à générer des effets de réseaux entre différentes parties prenantes de la chaîne de valeur de l'industrie du médicament, ce dispositif paraît présenter deux défauts principaux. Tout d'abord, la dissémination de l'effort au sein de huit pôles différents peut nuire à la visibilité internationale de chacun des pôles voire placer ceux-ci parfois en situation de concurrence à la fois pour drainer les projets innovants et les financements associés. Ensuite, l'effort relatif de financement public paraît en retrait des montants qui avaient pu être mis en place notamment en Allemagne au début des années 2000 afin de contribuer à combler le retard de développement de l'industrie allemande dans le domaine des biotechnologies.

Conclusion générale

L'industrie française du médicament est le premier producteur européen depuis près de quinze ans. Cette première position est la résultante des compétences spécifiques dans le domaine des sciences du vivant construites de longue date en France. Elle résulte également de choix politiques mis en œuvre au début des années 1990 qui ont façonné l'attractivité et la compétitivité du site français de production dans ce secteur spécifique.

Une politique industrielle volontariste associée à des stratégies d'entreprise a contribué à faire de l'industrie du médicament opérant en France une industrie compétitive à même de répondre à des enjeux de santé publique, dégagant un solde commercial excédentaire, créant de l'emploi sur le territoire.

Les cartes de l'organisation géographique de la production de médicaments sont toutefois rebattues par les profondes mutations que connaît le secteur :

- un rendement de la recherche et développement classique qui décroît,
- une arrivée dans le domaine public d'un nombre croissant de brevets,
- l'émergence de biomédicaments qui renouvelle radicalement les process à la fois de découverte, de développement et de production des médicaments,
- des difficultés d'accès aux financements pour les acteurs du médicament, difficultés qui ont pu être aiguisés par la crise financière.

Face à ces bouleversements, le site français dispose d'atouts à faire valoir. Des compétences et un savoir-faire reconnus internationalement, une situation en termes de coûts salariaux dans l'industrie pharmaceutique proche de la situation moyenne européenne sinon légèrement plus favorable, un marché de grande taille, une bonne image générale de la qualité/prix des produits. En revanche, si l'imposition des revenus du capital est dans la moyenne de celle observée dans les pays européens, certains de nos principaux concurrents ont fortement abaissé les taux d'imposition, soutenant ainsi leur attractivité, quand la France les maintenait quasiment stables.

Surtout, la position de la France paraît fragile sur certains segments clés de la chaîne de valeur du médicament. Des réponses ont déjà été apportées à certaines faiblesses identifiées par le passé. Le recul de l'attractivité de la France pour les essais cliniques avait été bien démontré au début des années 2000. La création de CeNGEPS a été une réponse à cet enjeu clé du développement de cette industrie. S'il est trop rapide d'établir une relation de cause à effet, quelques indicateurs suggèrent que le recul de la compétitivité du site français pour les essais cliniques est enrayé. Il convient toutefois de rester prudent en l'espèce.

Le point le plus préoccupant est celui de la position de la France dans le domaine de l'industrie du biomédicaments. Des faiblesses apparaissent en plusieurs points clés de la chaîne de valeur. L'observation vaut pour la recherche fondamentale située en amont de l'industrie du médicament et dont la part de marché mondiale (notamment dans le domaine biomédical) s'est érodée depuis le début des années 2000. Cette observation vaut également pour le développement d'essais cliniques de biomédicaments, domaine où la France souffre d'un retard manifeste par rapport au Royaume-Uni ou à l'Allemagne. Elle vaut également pour les capacités de production tant de lots cliniques que de lots commerciaux installées sur le territoire. Elle vaut enfin pour l'accès au financement par un capital-risque sous-dimensionné par rapport aux mouvements mondiaux.

Une piste de réponse a été trouvée dans le développement des pôles de compétitivité. Toutefois, outre que ceux-ci soient encore par trop récents, ils peuvent pâtir d'une faible exposition internationale. Les moyens publics dont ils ont pu bénéficier jusqu'à présent paraissent en outre en retrait des efforts qui ont notamment été conduits outre-Rhin. D'une manière générale, une stabilité dans les règles de gouvernance de la politique du médicament paraît être un élément clé de l'attractivité d'un territoire pour le développement de ce secteur.

En revanche, en promouvant des effets de réseaux et d'agglomération, les pôles de compétitivité sont un levier clé pour le renouvellement du socle sur lequel s'était échafaudé par le passé le développement d'une industrie compétitive. Des réponses nouvelles sont à apporter afin de combler le retard relatif de la France dans le domaine des industries de biotechnologie. Ce socle industriel, créateur de compétences et de savoir-faire reconnus, peut aussi être mobilisé pour faciliter le développement d'une industrie du façonnage à même de fournir à nos concitoyens des médicaments, fiables, génériques ou non, de haute qualité certifiée par des process de contrôle performants. Il y a là un enjeu fort de préservation de l'emploi industriel de production sur le territoire et de reconversion de sites existants.

Deux leviers clés apparaissent ainsi : le renforcement des conditions de la compétitivité des capacités déjà installées sur le territoire, d'une part, l'adaptation de l'outil de recherche, de développement et de production au défi des biotechnologies, d'autre part. C'est par une action déterminée sur ces deux leviers qu'il pourra être répondu à l'engagement pris par le Président de la République de : « faire en sorte que les industries de santé deviennent un axe majeur de la compétitivité de la France¹⁸ ».

¹⁸ Discours de M. le Président de la République devant les Laboratoires Internationaux de Recherche, Palais de l'Élysée, 5 juin 2009.

Coe-Rexecode...

L'analyse économique au service des entreprises et du débat public

1 Une mission de veille conjoncturelle

Coe-Rexecode assure un suivi conjoncturel permanent de l'économie mondiale et des prévisions économiques à l'attention de ses adhérents :

- **Réunions de conjoncture et perspectives**
- **Documents** : cahier graphique hebdomadaire de 400 séries statistiques, Lettre de quinzaine présentant notre lecture de l'actualité économique, présentation trimestrielle des perspectives économiques, en France et dans le Monde : matières premières, pays émergents...
- Un accès **aux économistes** pour toute demande ou interprétation de problématiques conjoncturelles
- Un accès au **centre de documentation** pour la veille et la recherche d'informations
- Un accès au **service statistique** : nos statisticiens alimentent quotidiennement la base Teleco riche de plus de 9 000 séries et distribuée par Global Insight.

2 Une mission de participation au débat de politique économique

La participation au débat public de politique économique est soutenue par des membres associés (institutionnels), la Chambre de Commerce et d'Industrie de Paris et des membres partenaires (entreprises). L'activité de participation au débat de politique économique comporte trois volets : des travaux d'études spécifiques, un cycle de réunions de politique économique et l'organisation des *Rencontres de la croissance* (avec la participation du Premier Ministre) prolongées par l'édition d'un ouvrage sur l'état d'avancement des réformes en France.

• Un cycle de réunions sur des questions de politique économique

Plusieurs thèmes d'actualité sont abordés lors de réunions de travail préparées par Coe-Rexecode auxquelles participent des représentants des membres associés et partenaires, des économistes et, le cas échéant, d'autres personnalités extérieures.

• Les travaux d'études spécifiques

Des travaux d'études sont menés pour analyser les conséquences économiques du Grenelle de l'Environnement, le développement des entreprises du secteur des services à la personne, le lien entre économie globale et télécommunications. Les axes de recherche portent sur *le financement de la protection sociale*, sur *l'emploi et les chiffres de la compétitivité française* et sur *l'évaluation économique des politiques de protection de l'environnement*.

• Les Rencontres de la croissance

Coe-Rexecode organise depuis 2003 les *Rencontres de la croissance*, placées sous la présidence du Premier Ministre. L'institut publie à cette occasion un ouvrage aux Éditions Economica, remis au Premier Ministre et largement diffusé. Les titres des ouvrages précédents étaient : *Des idées pour la croissance*, ouvrage recueillant les contributions de 77 économistes, *La croissance par la réforme* et *Demain l'emploi si...* (disponibles en librairie, Éditions Economica). Ces manifestations ont pour but d'éclairer l'ensemble des acteurs économiques et sociaux (entreprises, fédérations professionnelles, administrations, personnalités politiques et de la société civile...) sur les modalités et enjeux de la croissance, de débattre des réformes structurelles qu'elles impliquent, d'examiner le chemin parcouru au cours des dernières années et d'envisager celui qui reste à parcourir vers l'objectif d'une croissance durable au rythme de 3 % l'an.

Les adhérents de Coe-Rexecode

L'adhésion à Coe-Rexecode est ouverte à tous, entreprises, administrations, fédérations professionnelles, quelle que soit leur taille. Les 80 adhérents correspondants de Coe-Rexecode comptent de grandes entreprises industrielles, des banques, des organismes de gestion financière, des fédérations professionnelles et des administrations. Les membres associés sont les membres qui soutiennent les études sur le système productif et la participation au débat de politique économique.