

**LA FILIERE PHARMACEUTIQUE
ET SES ACTIVITES CONNEXES
EN BASSE-NORMANDIE**

RAPPORT

présenté au Conseil Economique et Social Régional de Basse-Normandie

par Robert LE MOAN

Octobre 2007

REMERCIEMENTS

Ce présent document est l'aboutissement d'un important travail d'enquêtes et de contacts menés auprès des acteurs de la filière aux plans national et régional entre janvier et juin 2007. Une originalité de ce travail a consisté dans la collaboration étroite avec la Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement (DRIRE) de Basse-Normandie avec laquelle nous avons eu des rencontres communes avec les acteurs de la filière.

Le rapporteur remercie vivement l'ensemble des personnes auditionnées ou consultées dans le cadre de cette étude et sans lesquelles cette réflexion n'aurait pu voir le jour et tout particulièrement :

- *au niveau national*, l'Agence Française Sanitaire de Sécurité des Produits de Santé (AFFSAPS), l'Ordre National des Pharmaciens et les Entreprises du Médicament (LEEM) qui ont apporté, dans ce dossier, leur expertise sur le contexte global de la filière ;
- *au niveau régional*, les établissements industriels et de services relevant de la filière, les structures de formation et les laboratoires de recherche publique dont l'Université de Caen et ses composantes (parmi lesquelles, l'UFR de sciences pharmaceutiques de Caen, l'IUT de Caen), l'ENSICAEN, les équipes du Centre CYCERON, les services concernés du CHU de Caen et du Centre François BACLESSE, OSEO Basse-Normandie, Normandie-Incubation, la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, le laboratoire AFSSA de Dozulé, le laboratoire Départemental Franck DUNCOMBE, le Centre Interprofessionnel de Formation de l'Artisanat du Calvados (CIFAC), l'Association Régionale Normande de l'Industrie Pharmaceutique (ARNIP), la Technopole Chimie-Biologie-Santé (CBS) de Haute-Normandie...

Il tient également à remercier, pour leur implication dans la conception de ce document, Philippe HUGO chargé d'études au CESR de Basse-Normandie ainsi que Rémi COPEREY, étudiant du Master "Chargé de Mission Economique" de l'UFR des Sciences Economiques de Caen et stagiaire au CESR -dont le mémoire a servi de base à l'élaboration de cette étude- et leur dire tout le plaisir qu'il a éprouvé de travailler avec eux.

Un remerciement particulier est également adressé à Monsieur Alain SCHMITT, Directeur Régional de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement qui a permis une collaboration efficace avec ses services et à Mme Fabienne DI PALMA, Chargée de Mission " Chimie - Pharmacie - Cosmétique - Industrie Agro-alimentaire" à la DRIRE de Basse-Normandie qui nous a accompagnés lors d'entretiens et nous a fait bénéficier de ces connaissances sur le secteur.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	5
PARTIE I - GENERALITES ET ELEMENTS DE CONTEXTE	7
1.1. La chaîne du médicament	7
1.2. marché MONDIAL DU MEDICAMENT	13
1.2.1. Un secteur stratégique dans un contexte fortement mondialisé	13
1.2.2. Les fondamentaux du marché mondial de médicament	15
1.3. vers une mutation sectorielle inévitable	18
1.3.1. Un changement de paradigme scientifique	18
1.3.2. Le paradigme biotechnologique	21
1.4. "Un climat menaçant"	21
1.4.1. L'impact des politiques de maîtrise des dépenses de santé	22
1.4.1.1. La politique française de réduction des coûts de la santé	22
1.4.1.2. Le soutien aux génériques : principale mesure des politiques des pays occidentaux de maîtrise des coûts de la santé	26
1.4.2. L'exigence croissante des autorités sanitaires	28
1.4.3. Le fléau de la contrefaçon	29
1.4.4. Les grandes entreprises pharmaceutiques : colosses aux pieds d'argile ?	30
1.4.5. Les stratégies de l'industrie pharmaceutique	32
1.4.5.1. L'externalisation de la production	32
1.4.5.2. La diversification des activités ou la recherche de niches	33
1.4.5.3. Une activité R&D repensée	34
1.5. LES INTERVENANTS MAJEURS DE LA FILIERE PHARMACEUTIQUE	35
1.5.1. Les grands acteurs institutionnels	35
1.5.1.1. Des services ministériels à la Haute Autorité de Santé	35
1.5.1.2. L'AFSSAPS : un acteur central de la filière pharmaceutique	37
1.5.1.3. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)	38
1.5.2. Les acteurs professionnels	39
1.5.2.1. L'Ordre National des Pharmaciens	39
1.5.2.2. Le LEEM	41
PARTIE II - LA FILIERE PHARMACEUTIQUE REGIONALE	43
2.1. LES ACTEURS ECONOMIQUES DE LA FILIERE BAS-NORMANDE	43
2.1.1. L'industrie pharmaceutique	48
2.1.1.1. Un effectif salarié modeste mais dynamique	48
2.1.1.2. Un appareil productif efficace	50
2.1.1.2.1. Présentation des établissements bas-normands	50
2.1.1.2.2. Une industrie à forte composante façonnrière	54
2.1.1.2.3. Une industrie exclusivement productive	57
2.1.1.3. Une production mûre mais aux débouchés croissants	58
2.1.1.3.1. Une production mûre	58
2.1.1.3.2. ... mais aux débouchés croissants	59
2.1.2. L'industrie connexe à la filière pharmaceutique	59
2.1.2.1. Les compléments alimentaires	60
2.1.2.2. L'industrie cosmétique en Basse-Normandie	61
2.1.2.3. L'Industrie des dispositifs médicaux	65
2.1.2.4. L'industrie pourvoyeuse de matières premières à la filière pharmaceutique et à ses activités connexes	68
2.1.2.4.1. Les établissements de synthèse chimique	70
2.1.2.4.2. Les établissements transformateurs de matières premières naturelles	71
2.1.3. L'industrie prestataire de services et sous-traitante pour la filière	72
2.1.3.1. Le prestataire en recherche clinique	72
2.1.3.2. Le fournisseur d'équipements	74
2.1.3.3. Les fournisseurs d'emballages ou conditionnements	74
2.1.3.4. Les imprimeurs de notices	75

2.1.4.	La distribution et l'officine	76
2.1.4.1.	La distribution	76
2.1.4.2.	L'officine	80
2.1.4.3.	La pharmacie hospitalière	87
2.1.4.4.	Les Laboratoires d'analyses médicales	88
2.2.	L'offre de formations dispensées en Basse-Normandie	90
2.2.1.	Les formations en lien direct avec la filière pharmaceutique	90
2.2.1.1.	Les formations proposées par l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Sciences Pharmaceutiques de Caen.....	90
2.2.1.1.1.	La formation de Docteur en Pharmacie	91
2.2.1.1.2.	Les formations proposées par le département de formation continue et professionnelle.....	95
2.2.1.2.	Le Brevet Professionnel de Préparateur en Pharmacie.....	95
2.2.1.3.	Le projet de licence professionnelle Procédés et Technologies Pharmaceutiques ..	96
2.2.2.	Les formations pouvant déboucher sur un emploi dans l'industrie pharmaceutique	97
2.2.2.1.	Les formations de niveaux IV et V	97
2.2.2.2.	Les formations Post-Bac (niveau III minimal)	97
2.3.	Une recherche publique fortement impliquée dans la filière pharmaceutique.....	98
2.3.1.	Les principaux laboratoires universitaires impliqués	101
2.3.1.1.	De la chimie organique aux premières briques du médicament	101
2.3.1.1.1.	Le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT)	101
2.3.1.1.2.	Le Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie	104
2.3.1.2.	La recherche autour de la biologie	109
2.3.1.2.1.	Le Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer (GRECAN)	109
2.3.1.2.2.	Le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire de la signalisation	113
2.3.1.2.3.	Matrice Extracellulaire et Pathologie.....	115
2.3.1.2.4.	Le groupe de recherche "Interactions hôte et micro-organismes des épithéliums" (EA 2128).....	116
2.3.1.2.5.	Laboratoire de Physiologie et écophysiologie des mollusques marins	119
2.3.1.2.6.	Laboratoire Cœur et Ischémie	120
2.3.1.2.7.	Le Laboratoire de Microbiologie Alimentaire.....	121
2.3.1.3.	Les laboratoires impliqués dans la recherche pharmaceutique dans le domaine des Neurosciences	122
2.3.1.3.1.	Les équipes de recherche autour de la plate-forme CYCERON.....	123
2.3.1.3.2.	L'Unité de recherche en neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine	126
2.3.1.3.3.	Groupe Mémoire et Plasticité Comportementale, un regroupement de deux équipes de recherche existantes.....	128
2.3.1.4.	La recherche clinique et la pharmacovigilance en Basse-Normandie	130
2.3.1.4.1.	L'Unité de Recherche Clinique du Centre François BACLESSE	130
2.3.1.4.2.	Le Centre de Recherche Clinique du CHU de Caen : un projet né de la coopération avec une entreprise privée	131
2.3.1.4.3.	Les perspectives d'avenir en matière de recherche clinique.....	132
2.3.1.4.4.	La pharmacologie médicale au CHU de Caen : de la recherche fondamentale à la pharmacovigilance.....	133
2.3.2.	Les équipements et les moyens humains.....	136
2.3.2.1.	Vers la constitution de plateaux techniques partagés.....	136
2.3.2.2.	L'importance des nouveaux dispositifs d'allocations destinés aux jeunes chercheurs.....	139
2.3.2.3.	Des moyens insuffisants en termes de documentations scientifiques	140
PARTIE III - LES ENJEUX ET LES PERSPECTIVES DE LA FILIERE		141
3.1.	La problématique des partenariats recherche-industrie en Basse-Normandie et les enjeux de La valorisation des travaux de recherche menés en Basse-Normandie.....	141
3.1.1.	De nombreux partenariats entre les laboratoires de recherche et l'industrie pharmaceutique ou cosmétique extérieure à la Basse-Normandie	141
3.1.1.1.	Les partenariats industriels et l'essaimage autour des activités du CERMN	142
3.1.1.2.	Les Collaborations industrielles du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique de l'ENSICAEN.....	144

3.1.1.3.	La valorisation prometteuse des travaux autour des solutions thérapeutiques développées par le GRECAN.....	145
3.1.1.4.	Les partenariats au cœur des travaux des équipes associées à la plate-forme CYCERON.....	146
3.1.2.	De la santé humaine à la santé animale : les développements de compétences dans le domaine du médicament vétérinaire en Basse-Normandie en matière équine	147
3.1.2.1.	Les partenariats de recherche avec le laboratoire AFSSA d'Etudes et de Recherches en Pathologie Equine de Dozulé	147
3.1.2.2.	L'implication du Laboratoire Départemental Frank DUNCOMBE dans le domaine vétérinaire équin	148
3.1.3.	Les nanotechnologies au service de la santé : l'exemple d'un partenariat en développement entre recherche universitaire et recherche privée en Basse-Normandie	150
3.1.4.	L'inadéquation recherche publique-industrie au sein de la filière bas-normande	152
3.1.5.	Les grandes problématiques du développement de la valorisation de la recherche dans la filière pharmaceutique et les produits frontières	155
3.1.5.1.	De la détection des projets au renforcement des partenariats recherche-industrie.....	155
3.1.5.2.	L'aide aux choix stratégiques en termes de protection et de valorisation de la recherche bas-normande dans ce domaine	156
3.1.6.	L'accompagnement à la création de start-up.....	158
3.2.	La problématique de l'adéquation entre l'offre de formation et les besoins des entreprises.....	159
3.3.	Un contexte de développement inévitablement interregional	163
3.3.1.	Une interprofession insuffisamment développée et une nécessité de développer des synergies entre les entreprises pharmaceutiques	165
3.3.2.	De fortes coopérations interrégionales dans le domaine de la recherche autour de la chimie et de la biologie.....	168
3.3.2.1.	Du PUNCH'ORGA au CRUNCH'ORGA	168
3.3.2.2.	Le rôle fédérateur de l'Ecole Doctorale Normande en Chimie-Biologie.....	171
3.3.3.	Le projet de pôle de compétitivité normand GALIMMED.....	172
ANNEXES		177
BIBLIOGRAPHIE.....		209
GLOSSAIRE.....		213

La santé n'a pas de prix, mais le médicament a un coût

AVANT-PROPOS

Définition du médicament :

"Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques".

Article L5111-1 du Code de la Santé Publique

Le droit à la santé est un acquis inscrit dans la Déclaration des Droits de l'Homme. C'est un bien universel qui répond aux critères d'humanisme d'une société en constante évolution, sans cesse menacée par des périls sanitaires nouveaux.

Le devoir de recherche, et les moyens d'investigation à mettre en œuvre pour parvenir à une réduction de ces périls, incombent au personnel de santé et à la communauté scientifique. Le financement est du ressort des décideurs politiques de la France et des différentes nations dans le monde. Les chercheurs ont mission de mettre en œuvre les moyens humains et technologiques issus des progrès de la science, pour échafauder des hypothèses et trouver des solutions aux énigmes sanitaires.

Mais que ce soit au niveau de la recherche publique ou privée, quels que soient les moyens financiers mis en œuvre, il n'y a pas d'obligation ni de certitude de résultats.

Face à ces paradoxes, la société responsable est confrontée à des défis. Défis économiques certes, mais surtout ceux de répondre à l'attente des malades qui compte tenu de la formidable évolution des connaissances et la médiatisation parfois trop précoce des espérances attendent tout de la science. Ils n'acceptent plus la souffrance, ni l'impuissance à ne pas trouver parfois le remède qui soulage.

Le médicament, bien de consommation, même s'il est noble, ne suscite pas un engouement ou une jouissance particulière à être utilisé. Il est considéré comme une fatalité incontournable nécessaire à la survie. La part du budget des ménages consacrée aux loisirs, au confort de l'habitat, à l'éducation apporte des satisfactions inestimables face aux dépenses imprévues consacrées à la santé dont la croissance apparaît de façon lancinante dans l'annonce des déficits chroniques de l'assurance maladie collective.

Il appartient cependant aux responsables politiques, aux structures de couverture sociale et sanitaire, de connaître, face à l'arsenal thérapeutique de

prévention et de soins, quelle est la part de PIB que chaque pays accepte de consacrer à la santé pour rendre opérationnelles en terme de valorisation humaine et économique les forces actives du pays.

Si la peste, le choléra, la variole, la poliomyélite, la tuberculose et bon nombre de maladies métaboliques comme le diabète ne sont plus des fléaux susceptibles d'engendrer des hécatombes, si les vaccinations, les antibiotiques, les conditions d'hygiène ont atténué les risques inhérents aux atteintes microbiennes, si le développement des techniques et une meilleure connaissance de la physiologie et de l'anatomie humaines ont permis de déceler précocement l'évolution prévisible des maladies, il n'en demeure pas moins qu'un long chemin reste à faire dans le domaine de la prévention, de l'éducation sanitaire, comme en témoignent encore l'importance des affections nosocomiales dans les creusets bactériens des hôpitaux et ceci plus de 150 ans après Pasteur et l'antisepsie.

Les traitements contre le cancer, le sida, la maladie d'Alzheimer, les maladies orphelines trop négligées dans l'arsenal thérapeutique du fait de leur prix de revient, les maladies cardiovasculaires, les maladies génétiques sont des défis pour les chercheurs et facteurs d'espérances pour les malades et leurs proches.

Il nous apparaît donc important de connaître en préambule de ce présent rapport quelles ont été, au sein des disciplines médicale et pharmaceutique, l'évolution au cours des siècles et la place du médicament dans le traitement des maladies en regard de la découverte des mécanismes physiologiques du corps humain et leurs dérèglements, de comprendre comment on est passé des incantations ésotériques et de l'utilisation empirique des substances extraites du régime animal, végétal et minéral, à des molécules d'extraction ou de synthèse ayant la capacité d'avoir une activité réelle sur des cibles thérapeutiques révélées par l'imagerie médicale (Radiographie, Résonance Magnétique Nucléaire, Scanner etc.).

Il est intéressant de voir comment l'humanité est passée de la médecine d'Hippocrate et de Galien¹ basée sur les mouvements humains organiques et l'utilisation des lavements, des saignées et des cataplasmes à la connaissance du génome, des acides nucléiques, à la biologie moléculaire, aux thérapies géniques et cellulaires, aux anticorps monoclonaux et au marquage des molécules métaboliques identifiées par leur rayonnement photonique, à la vectorisation des médicaments par les nanotechnologies.

Dans le domaine du médicament, nous sommes passés de la mandragore et de la thériaque² à l'utilisation de molécules chimiques réalisées par synthèse assistée par ordinateur, et l'identification après "screening" de leur valeur thérapeutique par des essais cliniques. C'est un long cheminement de la substance active d'une drogue, alcaloïde ou glucoside obtenue par extraction et purification d'une molécule chimique de synthèse identifiée par chromatographie gazeuse, électrophorèse ou spectrographie de masse que nous tenterons d'étudier pour lui

¹ Claude Galien, né à Pergame en 131, et mort en 201 après J.C, est un médecin grec de l'Antiquité. Considéré comme l'un des pères de la pharmacie, il a eu une influence durable sur la médecine juive, chrétienne et musulmane du Moyen-Age.

² La thériaque est un célèbre contrepoison décrit pour la première fois par Andromaque, médecin de Néron. S'inspirant du contrepoison de Mithridate, Andromaque décrit en vers élégiaques, un mélange de plus de cinquante drogues, plantes et autres ingrédients.

donner la qualité du médicament. Il nous appartiendra de connaître l'identification des paramètres physico-chimiques, les caractères d'insécurité et d'activité thérapeutique *in vitro*, puis *in vivo* chez l'animal et ultérieurement par des essais cliniques sur l'homme.

De la recherche à la découverte d'une molécule à visée thérapeutique, c'est un long (et coûteux) processus pour atteindre les phases d'autorisation de mise sur le marché et de là, la valorisation et la commercialisation. Dans ce contexte, il convient d'étudier comment passer d'une recherche souvent publique à la rentabilisation dans un laboratoire privé.

Le médicament auxiliaire de la santé, joyau de toute thérapeutique, subira toute son existence une surveillance permanente, et des tests de pharmacovigilance qui veilleront à son innocuité, et obéira à des règles strictes d'exploitation.

Garant de la sécurité d'utilisation à tous les échelons de la recherche à la production en laboratoires industriels, à la dispensation à l'hôpital et en officine, le pharmacien responsable civilement et pénalement verra son expérience soumise à des règles drastiques exprimées par les articles du code de la Santé Publique et les recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).



INTRODUCTION

Compte tenu à la fois de l'importance d'un pôle de recherche dans les domaines de la biologie, de l'imagerie et de la santé et de la présence de nombreuses industries pharmaceutiques réparties sur l'ensemble de la région, le Conseil Economique et Social de Basse-Normandie a souhaité réaliser une étude sur la filière pharmaceutique ayant pour finalité de mettre en évidence, à travers un état des lieux, les potentiels existants et les perspectives pour la région dans ce secteur en termes de formation, de recherche et d'activités industrielles.

Sans dénaturer la thématique principale de l'étude, il est apparu opportun et assez logique d'élargir nos investigations vers les activités de recherche ou de production industrielle concernant les produits qui sont à la frontière du médicament³ et dont la liste figure à l'article L. 4211-1 du code de la santé publique. Ceux-ci font l'objet d'une réglementation propre mais qui, au fur et à mesure, se rapproche des contraintes - sans toutefois les égaler - auxquelles sont soumis les médicaments.

Il s'agit notamment des produits d'hygiène et de soins dans lesquels sont classés les antiseptiques tels que l'eau oxygénée, l'alcool à 70° ou 90°, les bains de bouche..., les produits de confort tels que les vitamines, compléments alimentaires..., les produits de diagnostic : autotests (grossesse, glycémie...) ou encore les produits cosmétiques que le Code de la Santé Publique définit en son article L. 5131-1.

Sans toutefois traiter de l'industrie de la santé dans sa globalité, ce rapport étend son observation aux activités connexes de l'industrie pharmaceutique en termes de besoins et de technologies. Ainsi, les problématiques des acteurs du médicament seront parfois mises en parallèle avec les perspectives et attentes des industriels dans les domaines des compléments alimentaires, de la cosmétique et des dispositifs médicaux⁴.

Ce développement rejoint les activités parapharmaceutiques concernant la production et le commerce des produits destinés à l'hygiène, aux compléments alimentaires et vitamines hors médicaments.

³ Le terme "produits frontières" dans le secteur pharmaceutique est ainsi officiellement employé.

⁴ On entend par dispositif médical tout "*instrument, appareil, équipement, matière, produit, [...] destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme [...]*", Code de la Santé Publique.

Après une incursion généraliste - toutefois indispensable - dans la vie du médicament et le contexte général de la filière pharmaceutique, le présent rapport s'efforcera de présenter et de mettre en exergue les grands enjeux et potentialités de la région dans les secteurs de la recherche et du développement, de la production des laboratoires industriels, la formation des pharmaciens, la pluridisciplinarité de la dispensation en pharmacie hospitalière et à l'officine. Enfin, dans la perspective des propositions contenues dans l'avis du CESR, seront abordés les grands enjeux et problématiques de la filière pharmaceutique régionale.

PARTIE I

GENERALITES ET ELEMENTS DE CONTEXTE

1.1. LA CHAINE DU MEDICAMENT

Figurant en préambule de l'introduction du présent rapport, la définition du médicament correspond à "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques".

Avant sa commercialisation, un médicament passe obligatoirement par plusieurs étapes et il lui faut près d'une quinzaine d'années pour être à la disposition des professionnels de santé et du public. C'est un long et parfois difficile cheminement : la recherche et développement dans le secteur pharmaceutique doit franchir différentes étapes afin de s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité du traitement.

L'enjeu n'est autre que d'identifier de nouvelles **cibles thérapeutiques** en rapport avec une pathologie. Ces cibles sont des enzymes ou récepteurs cellulaires sur lesquels se fixent les médicaments afin de modifier les fonctions cellulaires ; elles peuvent ainsi court-circuiter à différentes étapes le dysfonctionnement biologique responsable de la maladie. Une fois la cible validée, il faut ensuite décrypter son fonctionnement biologique.

Depuis ces dernières décennies, avec les progrès considérables accomplis dans l'exploration du génome humain, le potentiel de nouvelles cibles a considérablement augmenté et laisse augurer qu'à l'avenir, les traitements gagneront en spécificité. Le défi actuel consiste à identifier les gènes prédisposant à telle ou telle maladie dans l'objectif de trouver de nouvelles voies thérapeutiques. Tel est l'enjeu des cellules souches⁵ et des gènes médicaments. L'avenir semble être prometteur du fait des apports des biotechnologies et notamment des thérapies géniques.

⁵ Pour obtenir un effet thérapeutique durable, il faut faire appel à des cellules immatures dites cellules souches qui sont capables de continuer à se différencier et à se diviser chez l'individu receveur.

Les grandes étapes de l'histoire de la pharmacie

Depuis l'Antiquité la plus lointaine, l'histoire de la pharmacie s'est identifiée à celle de la médecine et de tout temps les hommes ont cherché à se protéger des maladies qu'ils considéraient à cette époque comme un châtimeur divin. Représentée à côté d'une coupe de poison et un serpent, HYGIE déesse de la santé et de l'hygiène, suppléa à la disparition de son père ASCLEPIOS, dieu grec de la médecine. Elle est aujourd'hui le symbole de la pharmacie.

Le papyrus d'EBERS, le document le plus ancien évoquant des recettes pharmaceutiques, fut retrouvé à Thèbes entre les jambes d'une momie. Il pouvait dater de 3 000 à 1 500 ans avant Jésus-Christ.

Au IV^e et V^{ème} siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate, médecin à Cos, essaya de se dégager de l'influence des sectes et se consacra à l'observation objective des symptômes dans la réalisation d'un diagnostic. Pour lui, la maladie était consécutive aux déséquilibres des humeurs du corps humain : le sang, la bile, l'eau et le phlegme - dans lesquels la "rétention de principes morbides" était à l'origine des désordres.

Du IX^e au XII^{ème} siècles, les médecins arabes arrivèrent en Espagne venant de Perse ou des pays du pourtour méditerranéen. Leurs connaissances naturalistes et leur approche des malades enrichirent la pharmacopée de l'époque de médicaments composés, issus du monde végétal et animal et de minéraux. Ils participèrent à la confection de la thériaque d'Andromaque considérée alors comme la panacée universelle. Elle était composée d'une centaine de produits qui étaient sensés devoir guérir toutes les maladies : opium, des serpents, des vipères, testicules de castor, myrrhes, encens, du miel et du vin de grenache etc... Quel que fut le talent des "espiciers" et des "médicamentarius", apothicaires de l'époque, les épidémies ravageaient les forces vives du Royaume et les effectifs des croisades s'en trouvaient dangereusement amoindris. L'épidémie de peste de 1358 tempéra la vanité scientifique des clercs médecins et révéla les "vertus" thérapeutiques modestes des remèdes proposés par les charlatans.

Le monde végétal n'était pas le seul pourvoyeur des remèdes, et peut être dans un souci de diversification et la volonté de prouver que "Tout est en tout dans la nature", les alchimistes du XVII^{ème} siècle avec Paracelse furent peut être les initiateurs de la pharmacie chimique moderne. Ils eurent la prétention de changer le plomb en or, et peut être d'accéder à la guérison à tous les maux de la planète.

Les découvertes de la fin du XVIII^{ème} et du début du XIX^{ème} siècles ont représenté un tournant en révélant les natures physico-chimiques des tissus, leurs composants cellulaires carbone, hydrogène, oxygène, azote, phosphore, calcium, potassium etc. et les processus enzymatiques des mutations et de transformation des chaînes hydrocarbonées. Ce mouvement va consacrer l'avènement de la pharmacie moderne. L'implication des scientifiques, des chimistes, des médecins, des apothicaires-pharmaciens, va converger dans une même volonté de sortir des explications métaphysiques, des phénomènes naturels. Cette démarche rationnelle va se concrétiser en 1789 non seulement par la révolution culturelle et humaniste, mais aussi dans tous les domaines scientifiques. Cette prise de conscience va se traduire dans le corps médical et pharmaceutique par une détermination pour trouver enfin une rémission aux fléaux sanitaires qui décimaient les populations.

Toutefois, c'est au tournant du XIX^{ème} et du XX^{ème} siècle avec le développement de la chimie moléculaire et de la microbiologie que la chimie thérapeutique prend tout son essor. L'évolution rapide de ces deux disciplines a conduit aux premiers antibiotiques. C'est également à cette période que vont se développer les techniques de médecine expérimentale par la mise en évidence *in vitro* et *in vivo* chez l'animal de l'activité physiologique et thérapeutique des nouvelles molécules chimiques découvertes.

Tout au long du XX^{ème} siècle, grâce à l'application stricte des règles d'hygiène pasteurienne et la mise au point de nombreux médicaments, les maladies régressent et la durée de vie augmente. Le milieu de ce siècle va être marqué par la production à grande échelle de la pénicilline notamment aux Etats-Unis entre 1943 et 1945.

A la fin du XX^{ème} siècle, la création de nouveaux médicaments élaborés par synthèse chimique semble marquer le pas face au développement des nouveaux outils de la biologie moléculaire. Les apports récents de la génomique et la protéomique donnent l'espoir d'accéder à de nouvelles méthodes de découvertes de médicaments.

Cette période est aussi marquée par l'essor prometteur de la thérapie génique, de la biologie moléculaire, de la thérapie cellulaire, de l'immunothérapie, des biotechnologies ou encore des nanotechnologies. Ces efforts déployés sont à la mesure des grands défis sanitaires qui se posent et vont se poser à l'humanité : Cancer, Sida, Maladies génétiques ou orphelines, Alzheimer, Grippe aviaire, etc. La fin du XX^{ème} siècle et le début du XXI^{ème} ont été marqués par l'impact des nouvelles biotechnologies sur la connaissance du génome, de l'ADN et de l'ARN, des anticorps monoclonaux.

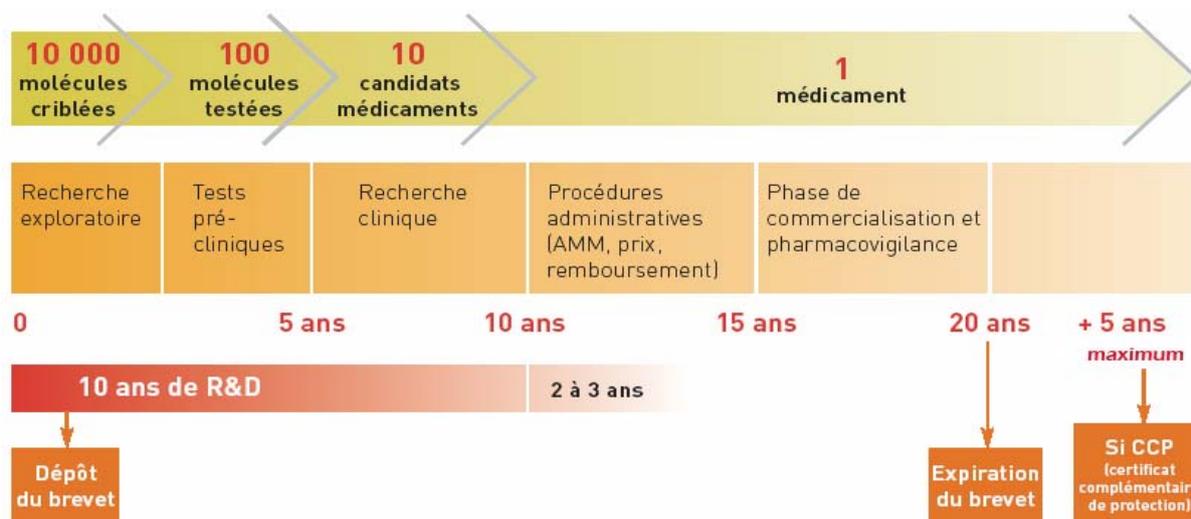
Il s'avère opportun d'aborder succinctement le cycle de vie du médicament. Une fois définie la cible thérapeutique, il convient d'identifier la molécule pouvant avoir une action significative sur cette cible. A cet égard, la découverte d'un candidat-médicament repose sur le criblage de plusieurs centaines de milliers de molécules selon un processus de sélection aléatoire. Cette étape importante appelée "**screening**" consiste à cribler, souvent par modélisation informatique, de grandes bases de données de molécules à partir de **chimiothèques**⁶. Pendant la phase de criblage, les scientifiques tentent de faire correspondre la cible à visée thérapeutique (l'élément sur lequel le médicament doit agir) à un ligand (l'intermédiaire qui permet le contact actif avec la cible). Dans cette recherche de l'adéquation cible-ligand, le hasard joue un rôle prépondérant. En effet, la réussite de cette étape dépend du nombre de molécules à disposition. Chercher une correspondance cible-ligand peut être comparé à la recherche d'un couple clef-serrure. Plus le nombre de clefs disponibles (molécules) est important, plus la probabilité de débloquer la serrure est forte. Le succès de la recherche est donc en grande partie déterminé par la taille de l'équipe de recherche et, in fine, par les capacités financières de l'entreprise.

Les molécules actives appelées "touches" dans le jargon pharmaceutique peuvent ensuite faire l'objet d'un brevet qui protège la découverte pendant 20 ans (25 au maximum en cas de Certificat Complémentaire de Protection - CCP⁷).

Ensuite les touches subissent des modifications de leurs structures chimiques (ajout d'atome, modification des liaisons entre atomes...) afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique tout en diminuant leur toxicité. Ces nouvelles molécules ainsi créées par pharmaco-modulation deviennent des "têtes de séries" et leurs performances (efficacité/toxicité) sont mesurées via des tests pré-cliniques ; d'abord *in vitro* sur culture cellulaire, puis *in vivo* sur l'animal.

⁶ Chimiothèque : contraction des mots chimie et bibliothèque qui fait référence à une base de données de molécules chimiques organisées sous forme d'une collection.

⁷ Un CCP prend effet "au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite d'une période de cinq ans sachant que la durée du certificat ne peut être supérieure à cinq ans", Institut National de la Propriété Industrielle (INPI).



Graphique n° 1 : La chaîne du médicament - un processus long et sélectif
Source : Les Entreprises du Médicament (LEEM)

Les "têtes de séries" qui ont franchi avec succès les tests pré-cliniques correspondent à la version finale du principe actif du futur médicament. Leurs caractéristiques vont ensuite être testées sur l'homme au cours de la **recherche clinique**. C'est à l'issue de cette dernière que la mise au point de la forme du futur médicament est réalisée. Les essais cliniques sont des études statistiques effectuées pour prouver la validité d'un nouveau traitement, par comparaison avec un traitement classique ou l'absence de traitement. Ces essais sont réalisés chez l'homme et comportent trois phases principales.

La **phase 1** de recherche clinique correspond à la première administration à l'homme du candidat-médicament. Elle est réalisée sur un petit nombre de volontaires sains⁸ sous surveillance étroite et permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son action sur le métabolisme humain, c'est-à-dire la vitesse avec laquelle le produit est absorbé, distribué, métabolisé et évacué par le corps humain.

Les candidats-médicaments validés par les études cliniques de phase 1 sont ensuite soumis à la **phase 2** de la recherche clinique. Elle est mise en œuvre sur un groupe de patients atteints par la maladie. Il s'agit d'une part de réaliser une première mesure de l'efficacité/toxicité du traitement (auparavant observée sur l'animal en pré-clinique) et d'autre part de déterminer la posologie du traitement (définition des doses, leur fréquence, le mode d'admission...).

Les candidats-médicaments encore en lice passent à la **phase 3** des tests cliniques dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements. Ces essais multicentriques sur des milliers de patients permettent d'apprécier à plus grande échelle l'efficacité du traitement ainsi que sa toxicité comparativement aux traitements existants ou à un placebo.

⁸ Dans le domaine de la cancérologie, les études de phase 1 sont pratiquées directement sur des volontaires atteints par la maladie du fait de la toxicité des traitements.

A l'issue de la phase 3, les laboratoires pharmaceutiques transmettent aux autorités sanitaires compétentes un dossier de demande de mise sur le marché. En fonction des résultats des études cliniques, celles-ci délivrent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En France, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) - cf. infra - qui délivre les AMM après avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché. Cette commission procède à l'évaluation technique et scientifique des données soumises par le laboratoire pharmaceutique qui présente la demande d'AMM. Le dossier comporte les résultats des études pharmaceutiques et biologiques, pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des études cliniques. Cette évaluation repose sur des critères de qualité, efficacité et sécurité d'emploi du médicament. L'autorisation de mise sur le marché est régulièrement réévaluée. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par décision du directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM.

Au plan européen, l'AMM doit être délivrée par la Commission Européenne après avis du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP) de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA)⁹ dans le cadre d'une procédure centralisée.

Aux Etats-Unis d'Amérique, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui est compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché.

Au plan détaillé, l'AMM est accompagnée :

- du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui précise notamment la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les données cliniques, ...
- de la notice pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible.

Le contenu du Résumé des Caractéristiques du Produit figure en annexe n° 1.

Entre 600 000 et 800 000 patients sont inclus chaque année dans un processus d'essais cliniques.

La France participe à la recherche clinique à hauteur de 8 % des essais cliniques mondiaux et occupe le troisième rang européen après l'Allemagne et le Royaume-Uni. En 2004, on recensait 1 223 déclarations d'intention d'essais cliniques à réaliser dans l'hexagone.

⁹ Instance présentée dans le chapitre suivant concernant les principaux intervenants.

Phases	Objectif	Durée	Nombre de volontaires	Résultat
Phase 1	Sécurité du médicament Connaissance de sa pharmacocinétique (son devenir dans le corps humain)	Quelques jours à quelques mois	Petit nombre de volontaires sains	70 % des médicaments expérimentés franchissent le cap des essais de phase 1
Phase 2	Efficacité du produit Déterminer la posologie optimale	Quelques mois à 2 ans	Petit groupe homogène de patients atteints de la maladie (10 à 40 malades)	Un tiers des substances testées franchissent le cap des essais de phase 1 et 2
Phase 3	Etudier le rapport bénéfice/risque du médicament	1 ou plusieurs années	Plusieurs centaines de malades	70 à 90 % des médicaments entrant en phase 3 sont retenus comme candidats à une demande d'AMM

Tableau n° 1 : Récapitulatif des phases 1 à 3 de recherche clinique

Source : LEEM

Une fois le médicament commercialisé, intervient ensuite une **phase 4** désignée sous le terme de **pharmacovigilance** qui consiste à recueillir, à signaler, à enregistrer, à évaluer et à exploiter les informations obtenues via le milieu médical et hospitalier à propos des effets secondaires des médicaments dans un but de prévention sur l'ensemble de la population concernée.

Cette présentation certes non exhaustive des différentes étapes nécessaires à l'aboutissement du médicament a pour objectif de fixer de grands principes devant permettre une meilleure compréhension du présent rapport. Il faut retenir que la R&D pharmaceutique dure en moyenne une douzaine d'années auxquels il faut ajouter entre deux et trois ans de procédure de mise sur le marché. Au total, entre la première ébauche d'un traitement et la délivrance de son AMM, il se déroule au bas mot quinze ans. Le brevetage de l'innovation a lieu autour de la deuxième année de recherche et permet une protection de cette dernière durant vingt ans. Il s'écoule donc treize ans en moyenne entre la date de dépôt du brevet et la commercialisation du médicament.

Au final, la découverte d'un médicament prend environ 15 ans¹⁰ et coûte en moyenne 802 millions de dollars¹¹ pour une durée d'exploitation sous protection de 7 ans. Ces conditions nécessaires à la découverte d'un médicament constituent de lourdes contraintes pour les acteurs de la recherche. En raison des risques, des coûts et des délais, la R&D pharmaceutique est principalement assurée par les entreprises internationales du secteur.

¹⁰ A noter qu'une telle durée de projection est assez rare dans notre économie moderne où un grand nombre de décisions sont prises à court terme.

¹¹ Estimation réalisée par le Tufts Center for the Study of Drug Development dans le Journal Of Health Economics de mars 2003.

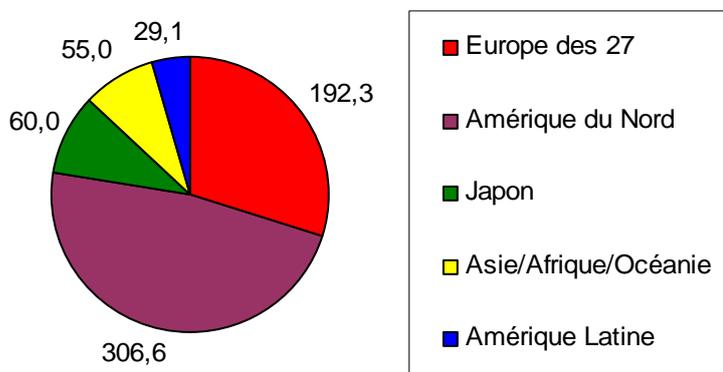
1.2. MARCHÉ MONDIAL DU MÉDICAMENT

Afin de dégager les principales opportunités et menaces concernant la filière pharmaceutique, il paraît opportun de s'intéresser au contexte économique général de ce secteur. L'industrie du médicament a en effet très tôt organisé ses activités à un échelon international. Ainsi, dès la fin des années 1960, le secteur est mondialisé¹². Il apparaît dès lors indispensable d'évoquer, à l'échelon international, les tendances et mutations de l'industrie.

Ce détour n'est pas dénué de sens car la situation des acteurs régionaux est fortement déterminée par les tendances nationales et mondiales.

1.2.1. Un secteur stratégique dans un contexte fortement mondialisé

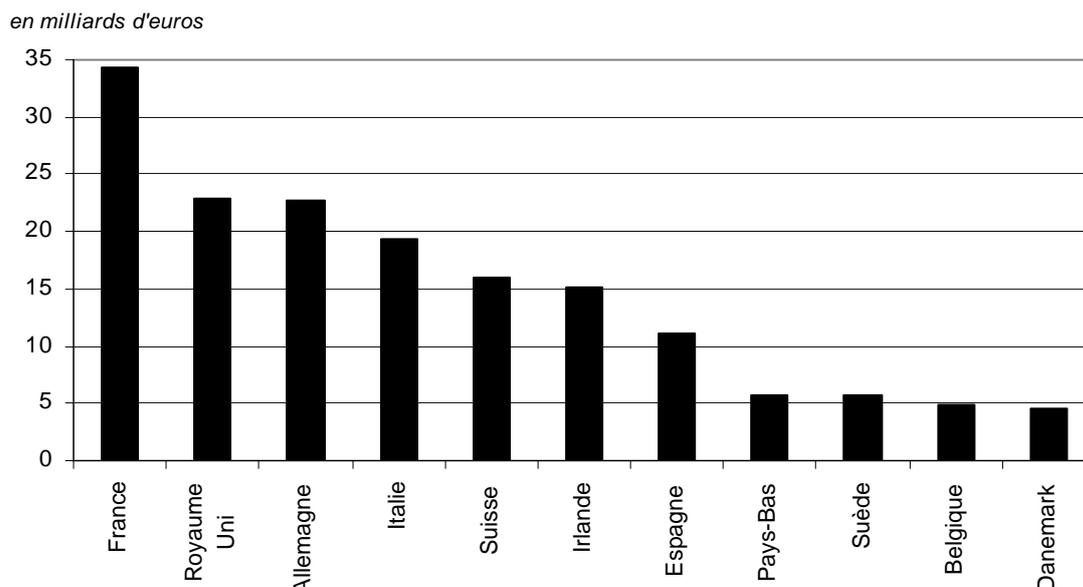
En 2005, le marché mondial du médicament était évalué à 643 milliards de dollars contre moins de 200 milliards de dollars en 1990. Le secteur pharmaceutique constitue ainsi un domaine stratégique au sein duquel dominent les États-Unis et le Canada (48 % du marché mondial), loin devant l'Europe des 27 (30 %) et le Japon (9 %).



Graphique n° 2 : Répartition mondiale de la production pharmaceutique en 2005
(en milliards d'euros)
Source : LEEM

Avec une production de 34 milliards d'euros, occupe le premier rang européen suivie par le Royaume Uni et l'Allemagne (respectivement 22,9 et 22,7 milliards d'euros).

¹² En réalité, le terme le plus adéquat serait occidentalisé car les stratégies des firmes pharmaceutiques se limitent aux pays occidentaux.



Graphique n° 3 : La production pharmaceutique en Europe en 2005 (en milliards d'euros)

Source : LEEM

Ce secteur a été intégré au sein des technologies du vivant, de la santé et de l'agroalimentaire¹³ en 2006 par le Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie dans le document "Technologies Clés 2010". Cette démarche prospective vise à identifier les technologies importantes pour les activités industrielles et de services réalisées en France et participe à la vision économique de la compétitivité et de l'attractivité de la France afin de dessiner des champs d'actions stratégiques à accompagner en priorité pour le maintien et le développement d'activités sur le territoire national. Dans ce cadre, les biotechnologies et notamment la génomique et la protéomique, la thérapie cellulaire et la thérapie génique constituent des domaines considérés aujourd'hui comme prioritaires au niveau national.

Disposer d'un secteur pharmaceutique fort pour une nation est également un facteur d'indépendance et de défense nationale contre d'éventuels fléaux. L'expérience récente des menaces de grippes aviaires motivant rapidement la constitution de stocks de Tamiflu® par les autorités nationales révèle l'intérêt de la présence d'industries pharmaceutiques réactives sur le territoire français.

Par ailleurs, les enjeux liés au vieillissement de la population, la lutte prioritaire contre certaines maladies (Plan national Cancer, Plan national Alzheimer...) ou encore les risques d'épidémies ou de pandémies font des sciences de la vie un enjeu vital pour l'avenir en termes d'évolution de la société.

En matière de poids économique, l'industrie du médicament représentait au plan national en 2006 un chiffre d'affaires total de 42,4 milliards d'euros dont 18,1 milliards d'euros à l'exportation¹⁴, ce qui constituait le troisième secteur exportateur français après le secteur automobile et le secteur aéronautique/spatial.

¹³ Le Ministère intègre également dans ce secteur la cosmétique et les produits de toilette (dont les parfums).

¹⁴ Source : LEEM.

L'excédent commercial en produits pharmaceutiques se situait à près de 6,16 milliards d'euros en 2006. Cette même année, la valeur ajoutée, indicateur de la richesse créée par un secteur industriel, était de 11,9 milliards d'euros en 2006.

En dix ans, on estime que le niveau des exportations de produits pharmaceutiques a été multiplié par 3,4 contre 1,9 pour l'ensemble des biens de consommation.

Le montant investi en 2004 en Recherche et Développement dans l'hexagone équivalait à près de 4 milliards d'euros. La filière est par ailleurs partie prenante dans 8 pôles de compétitivité à connotation santé en France : MédiTech Santé en Ile de France, Nutrition, Santé, Longévité en Nord-Pas-de-Calais, Innovations thérapeutiques en Alsace, Biothérapies en Pays de la Loire, LyonBioPôle en Rhône-Alpes, Prod'Innov en Aquitaine, Cancer-Santé en Midi-Pyrénées et Orpheme en Provence-Alpes-Côte-d'Azur¹⁵. Citons également PôlePharma en région Centre du fait de la concentration d'entreprises du secteur pharmaceutique autour de Dreux et de sa région (non labellisé pôle de compétitivité).

Au 31 décembre 2005, l'industrie du médicament employait 101 500 personnes au niveau national selon le LEEM, le syndicat des entreprises du médicament. Ce dernier met en avant les effets multiplicateurs de cette activité pour l'économie française puisque, selon une étude réalisée récemment¹⁶, 1 emploi dans l'industrie pharmaceutique générerait 3,9 emplois dans le reste de l'économie (et même plus de 5 emplois si l'on intégrait les emplois au sein des administrations). Précisons également que l'on estime à 7 000 personnes, l'effectif employé en France dans les biotechnologies dont 4 000 pour les seules jeunes entreprises innovantes.

Les entreprises du médicament sont réparties au total en 220 sites industriels sur tout le territoire français. Les principaux bassins de production pharmaceutique sont l'Ile de France (25 890 emplois), la région Centre (10 645 emplois) qui concentre à elle seule 20,4 % des emplois de production en France, Rhône-Alpes (9 345) et la Haute-Normandie (7 075). Comme nous le verrons par la suite, les deux régions normandes participent à hauteur de 16,1 % de l'emploi national dans ce secteur).

1.2.2. Les fondamentaux du marché mondial de médicament

La consommation de médicaments au niveau mondial est structurellement croissante pour plusieurs motifs : tout d'abord parce que le médicament constitue un bien supérieur, ensuite du fait du vieillissement de la population mondiale et enfin en raison du développement des pays émergents.

Au niveau mondial, le vieillissement de la population constitue à terme un véritable défi pour le secteur pharmaceutique car les personnes âgées concentrent

¹⁵ Et en n'intégrant pas ici des pôles de compétitivité dans les domaines de la cosmétique (Cosmetic Valley dans l'Eure-et-Loir) ou de la parfumerie comme le pôle Parfum, Arômes, Senteurs et Saveurs autour de Grasse. Précisons que par son excédent commercial, la Parfumerie-Cosmétique est le quatrième secteur exportateur net en France (hors secteur de l'armement).

¹⁶ Etude Cemka - Juin 2006.

une grande part des dépenses pharmaceutiques¹⁷. Le triplement d'ici à 2050 du nombre de personnes de plus de 60 ans constitue, pour le marché pharmaceutique, une source de croissance considérable.

Même si l'accès au marché pharmaceutique dans les pays en voie de développement est encore restreint, la consommation de médicaments augmente très rapidement. Le continent asiatique connaît, en 2005, une augmentation de la consommation de médicament de 11 % (20,4 % pour le marché chinois). En Amérique Latine, la croissance atteint 18,5 % en 2005. Le marché turc enregistre quant à lui une hausse record de 54 %. Il est indéniable que les pays en voie de développement constitueront à terme de véritables relais de croissance pour les débouchés pharmaceutiques.

En millions	2006	2050	Variation
Population mondiale totale	6 500	8 900	+ 37 %
Population mondiale âgée de 60 ans et plus	688	1 968	+ 186 %

Tableau n° 2 : Le vieillissement de la population mondiale

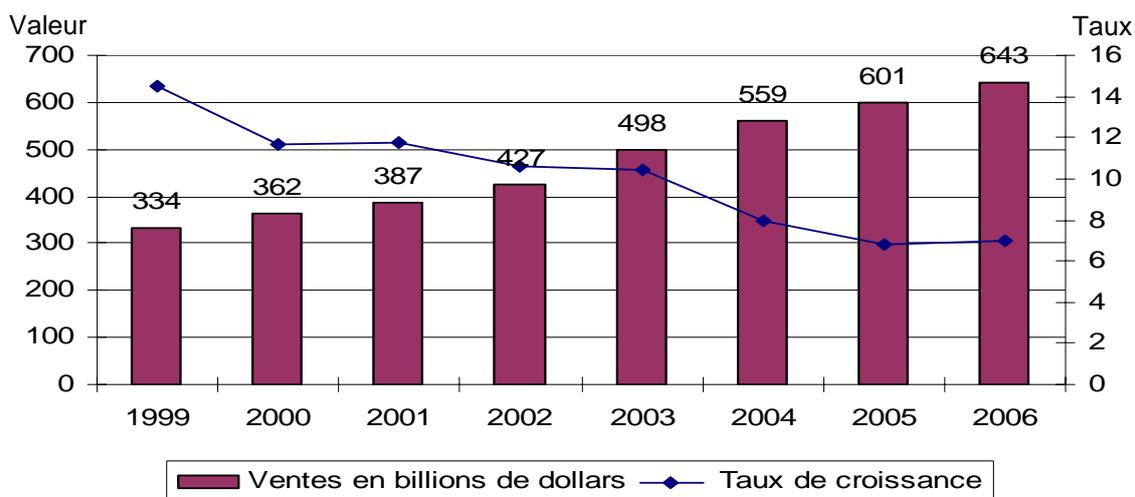
Source : Population ageing 2006, Nations Unies, Desa

Le médicament est, à bien des égards, un produit particulier. Il correspond notamment à un bien supérieur. En d'autres termes, au fur et à mesure qu'un pays se développe, il consacre une part de plus en plus importante de ses richesses à la consommation médicamenteuse (et plus globalement à la santé). Ainsi, en France, entre 1960 et 2003, la part du Produit Intérieur Brut (PIB) consacrée à la consommation de médicament est passée de 0,9 % à 1,95 %.

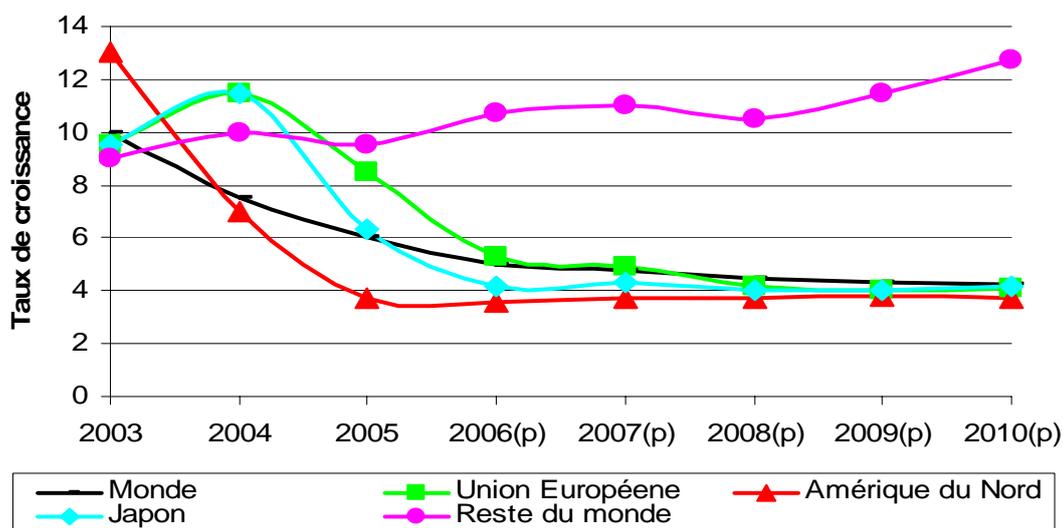
Cette caractéristique fait du médicament un bien dont la consommation est durable et continue. Selon l'INSEE, le poids des dépenses en médicaments des ménages français équivalait à 1,6 % de la consommation effective en 2005 soit 15,7 milliards d'euros sur 1 240 milliards d'euros au total.

Malgré ces fondamentaux qui orientent les ventes de médicaments à la hausse, le marché pharmaceutique mondial est entré depuis la fin des années 1990 dans une phase de ralentissement de sa croissance. Alors qu'en 1999, le taux de croissance du marché mondial en valeur culminait à 15 %, en 2005 et 2006 il se situait entre 6 % et 7 %. Ce chiffre, qui reste a priori enviable par de nombreux secteurs industriels, représente une progression inhabituellement faible. En effet, depuis la fin de la seconde guerre mondiale, ce marché progressait selon une dynamique à deux chiffres. Toutefois, une croissance de long terme du marché pharmaceutique inférieure à 5 % est difficilement envisageable en raison des particularités et des perspectives de ce marché évoquées antérieurement.

¹⁷ En France, en 2005, les personnes âgées de 60 ans et plus (18 % de la population française) représentent 45 % de la consommation de médicament.



Graphique n° 4 : Taux de croissance (en valeur) du marché pharmaceutique mondial
 Source : Information Management System Health (IMS Health)



Graphique n° 5 : Taux de croissance (en volume) du marché pharmaceutique mondial
 Source : IMS Health

Le graphique illustrant le ralentissement du marché en volume reflète la même tendance que le précédent, c'est-à-dire un ralentissement de la dynamique du marché (ici en volume). Hormis cette corroboration de la conjoncture, cette figure permet aussi d'attribuer la croissance à l'augmentation du nombre de médicaments consommés.

En effet, l'évolution du taux de croissance du marché pharmaceutique en valeur (voir graphique) suit celle du marché en volume. Par exemple, en 2004, la croissance du marché en volume était d'environ 7,5 % contre 8 % en valeur. Ainsi, l'augmentation des prix des traitements n'est responsable que d'une croissance du

marché de 0,5 %¹⁸. Il faut donc imputer la croissance du marché à l'augmentation du nombre de boîtes de médicaments vendues.

On constate également l'existence de différences géographiques dans la dynamique du marché. Alors que dans les pays occidentaux le marché ralentit depuis début 2000, la situation dans le reste du monde suit une évolution contraire. Il faut toutefois noter que cette bonne dynamique ne permet pas de compenser la restriction du marché occidental.

Le marché pharmaceutique n'est pas homogène et l'observation de sa dynamique globale n'est que d'un faible intérêt. En effet, des sous-marchés aux évolutions contradictoires peuvent être identifiés, soit à partir de l'accès aux spécialités pharmaceutiques (marché de la prescription ou de l'automédication), soit à partir des classes thérapeutiques (marché de l'oncologie, marché pédiatrique...) ou bien encore par rapport aux brevets (marché protégé, plus protégé, générique...).

L'observation des segments du marché pharmaceutique fait apparaître de grandes disparités dans l'évolution de ces derniers. Les sous-marchés "médicament protégé par un brevet" et "générique" connaissent en 2005 une très forte croissance respectivement de 11,3 % et de 12,5 %. A contrario, le segment "médicament non protégé" est caractérisé par une baisse de 13 % de son activité qui s'explique par la concurrence des génériques.

L'observation des segments de marché met en évidence une scission au sein du secteur pharmaceutique. En effet, d'un côté les acteurs des génériques bénéficient d'un contexte politique favorable, de l'autre, les producteurs plus traditionnels (segment à l'origine protégé) subissent les contrecoups des réformes des systèmes de santé. A partir de ces dynamiques industrielles contradictoires, on peut percevoir les premiers signes d'une mutation sectorielle.

1.3. VERS UNE MUTATION SECTORIELLE INEVITABLE

Le secteur pharmaceutique subit une période de mutation qui naît de la conjonction de deux phénomènes. Le premier facteur déstabilisant est relatif à un moindre dynamisme de la recherche en pharmacie. Le second facteur de mutation correspond à un durcissement de l'environnement dans lequel les firmes évoluent.

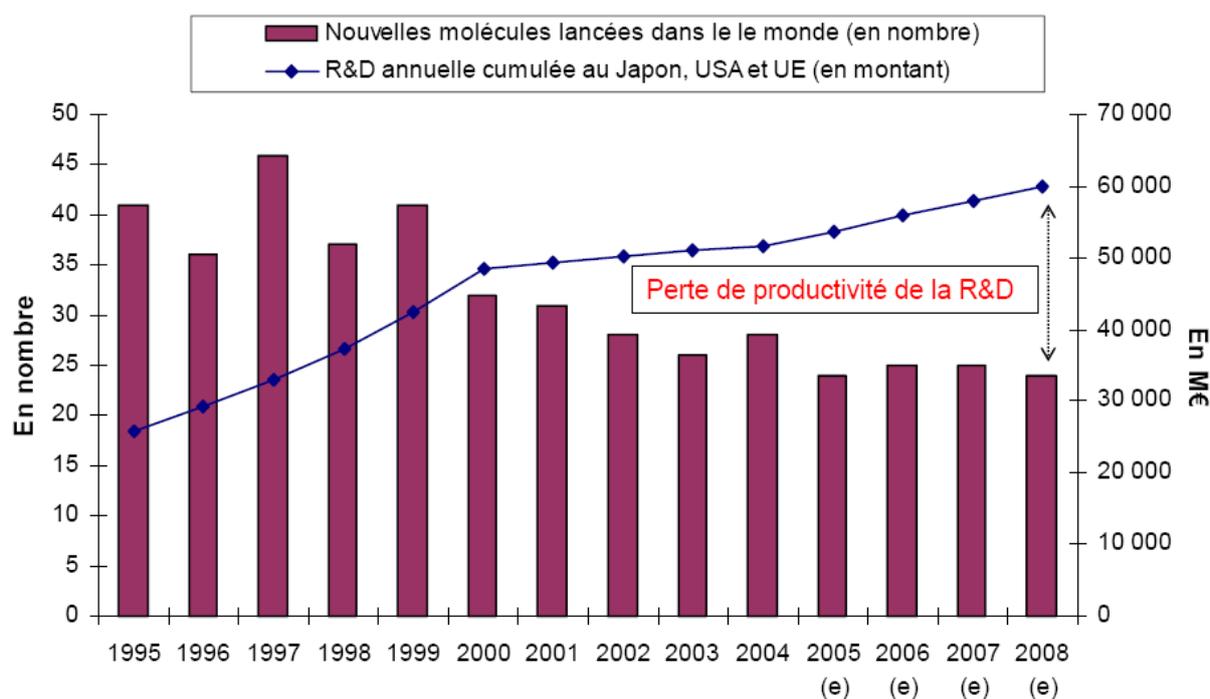
1.3.1. Un changement de paradigme scientifique

Un paradigme scientifique correspond à un ensemble de règles, de croyances, d'outils et de méthodes partagés par une même communauté de chercheurs. D'un point de vue opérationnel, il définit le cadre, le modèle dans lequel les recherches doivent s'effectuer. Dans le domaine de la recherche pharmaceutique, le paradigme utilisé tout au long du XX^{ème} siècle est principalement issu de la chimie (paradigme pharmaco-chimique) - cf. historique en annexe n° 2. Ce dernier célébra l'avènement de la pharmacie moderne (dès la fin du XVIII^{ème} siècle) et permit de considérables

¹⁸ La croissance des prix est inférieure à l'inflation, ce qui signifie que le prix réel moyen des médicaments baisse en 2004.

avancées thérapeutiques. Cependant, devant son incapacité à répondre, seul, aux défis sanitaires de notre temps (cancers, maladies neuro-dégénératives, maladies cardio-vasculaires...), il est en voie d'être supplanté ou tout du moins relayé par le paradigme biotechnologique.

La logique de la recherche pharmaceutique traditionnelle est, rappelons-le, basée sur un principe de "roulette moléculaire" issu de l'industrie chimique à l'origine de la production pharmaceutique qui a pris tout son essor au tournant du XIX^{ème} et du XX^{ème} siècle. Ce cadre de recherche se révéla très prolifique en progrès thérapeutique et la grande majorité des médicaments du XX^{ème} siècle en est issue¹⁹. Néanmoins, aujourd'hui, cette source d'avancées thérapeutiques est en voie de tarissement du fait de l'incapacité de la recherche pharmaceutique à maintenir un volume suffisant de découvertes. La baisse du nombre de médicaments innovants mis sur le marché ainsi que l'explosion du coût de la recherche pharmaceutique sont deux révélateurs de la baisse de productivité de la recherche. Cette situation est aussi due à une meilleure connaissance des méthodes de ciblage des médicaments et leur plus grande efficacité pour des doses moindres.



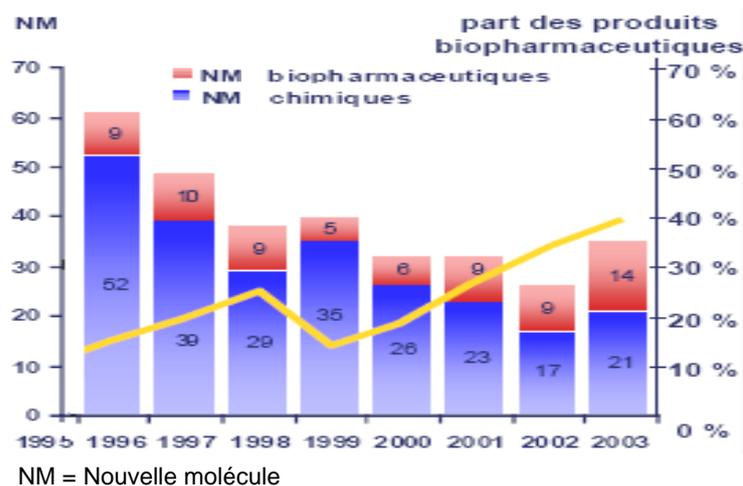
Graphique n° 6 : Evolution de la productivité de la R&D pharmaceutique

Sources : Consensus entre Centre for Medicines Research (CMR),
European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA),
The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

On constate depuis la fin des années 1990 un tournant dans l'évolution de la productivité de la recherche pharmaceutique. Ainsi, jusqu'en 2000, l'augmentation des dépenses de R&D s'accompagnait d'un bon niveau d'innovations thérapeutiques (nombre de nouvelles molécules mises sur le marché en légère hausse). A partir des

¹⁹ En témoigne l'appellation anglaise de l'officine pharmaceutique : "chemist shop" qui, traduit mot à mot, signifie le magasin du chimiste.

années 2000, la situation change et fait apparaître un phénomène a priori contradictoire. En effet, dans le même temps, les groupes pharmaceutiques consacrent à la R&D des budgets croissants alors que les mises sur le marché de molécules innovantes ralentissent. Pour certains observateurs, ces deux évolutions concomitantes pourraient laisser croire à une perte d'efficacité de la recherche pharmaceutique.



Graphique n° 7 : Un changement de paradigme en cours

Source : PhRma

L'analyse de la figure illustrant le changement de paradigme en cours²⁰ permet d'attribuer le ralentissement de la recherche pharmaceutique à l'altération du modèle pharmaco-chimique. En effet, les médicaments les plus accessibles par cette approche ont déjà été découverts. La création de nouveaux médicaments élaborés par synthèse chimique semble marquer le pas à partir des années 1980-1990. Seuls les programmes de recherche disposant de plus de moyens humains et financiers peuvent prétendre à la mise à jour de principes actifs innovants. De ce fait, la méthode chimique tend à devenir une approche essentiellement incrémentale qui se focalise plus sur l'amélioration des médicaments existants que sur la découverte de nouveaux traitements.

Les apports récents de la génomique et de la protéomique donnent l'espoir d'accéder à de nouvelles méthodes de découvertes de médicaments. Les graphiques mettent en avant la prise d'importance du paradigme biotechnologique. La part croissante des biomédicaments mis sur le marché préfigure la prochaine domination du paradigme biotechnologique. Il faut tout de même préciser que l'essor des biotechnologies ne marque pas, pour autant, la fin de la chimie thérapeutique car les compétences et savoir-faire issus de la recherche chimique restent indispensables à la production d'un biomédicament. Pour certains experts, la chimie thérapeutique n'est pas pour autant condamnée à un déclin irréversible et d'aucuns

²⁰ Même si les tendances des graphiques n° 5 et 6 sont identiques, leur comparaison fait apparaître un écart dans le nombre de molécules innovantes mises sur le marché. La différence s'explique par l'origine des données qui dans le graphique n° 5 sont issues d'un consensus au niveau mondial alors que dans le graphique n° 6 les données concernent uniquement les États-Unis d'Amérique. De ce fait, la date de mise sur le marché d'une molécule peut différer en fonction du pays dans lequel elle a eu lieu. Une molécule peut avoir été mise sur le marché américain, par exemple, en 2004 et sur le marché européen en 2005.

lui prédisent un renouveau grâce au bénéfice des nouveaux outils de la biologie moléculaire.

1.3.2. Le paradigme biotechnologique

Les biotechnologies regroupent l'ensemble des techniques qui utilisent les ressources du vivant (tissus, cellules, protéines...) ou parties de celles-ci (gènes, enzymes)²¹. Cette utilisation du vivant à des fins thérapeutiques n'est pas une activité nouvelle. En effet, les vaccins (créés à partir de micro-organismes vivants) en sont le parfait exemple. Néanmoins, avec l'annonce en 2000 du séquençage de l'ADN humain, la biotechnologie préfigure des avancées thérapeutiques immenses.

Le paradigme biotechnologique naît de la convergence de la biologie et de l'informatique. Par définition pluridisciplinaire, cette démarche se doit d'intégrer les avancées de la recherche fondamentale aussi bien dans la génomique (étude de l'ADN) que dans la protéomique (étude des ensembles de protéines) que dans la chimie combinatoire (qui permet à partir d'une molécule de créer toute sa famille) et dans l'informatique (pour un criblage haut débit).

Le succès de la R&D dépend donc, en premier lieu, de la capacité de l'équipe de recherche à s'approprier des découvertes issues de la recherche fondamentale dans différents domaines.

Cette rupture technologique²², bien que salubre à long terme, engendre un grand nombre d'adaptations sectorielles. En effet, les organisations de la recherche déterminées par ces méthodes scientifiques sont antinomiques. Dans le cas du paradigme pharmaco-chimique, plus l'équipe de recherche est importante, plus la R&D est efficace. A l'inverse, avec le paradigme biotechnologique, la clef du succès réside dans la capacité de la structure à s'adapter aux découvertes scientifiques. La flexibilité de l'organisation de la recherche est alors synonyme d'efficacité.

Cette transition entre une logique scientifique traditionnellement cloisonnée et une démarche pluridisciplinaire connectée aux avancées de la recherche fondamentale est inévitablement à l'origine de réajustements industriels. Liée aux cycles d'innovation thérapeutique de l'industrie pharmaceutique, cette source endogène d'instabilité du secteur va être renforcée par un durcissement du contexte pharmaceutique.

1.4. "UN CLIMAT MENAÇANT"²³

Les facteurs exerçant une pression exogène supplémentaire sur l'industrie pharmaceutique sont nombreux : politique de maîtrise des dépenses de santé, exigence croissante des autorités sanitaires, augmentation de la contrefaçon... Ces phénomènes pèsent sur le résultat et la situation des firmes pharmaceutiques.

²¹ Source : LEEM, Le médicament en France, réalités économiques - Edition 2006.

²² Certains experts parlent même de révolution technologique.

²³ Propos de l'ancien Président du LEEM, Pierre LE SOURD, publiés dans un article des Echos du 7 janvier 2004.

1.4.1. L'impact des politiques de maîtrise des dépenses de santé

Le vieillissement de la population, dans les pays développés, est à l'origine de profondes modifications économiques et sociales. L'accroissement des dépenses de santé apparaît être l'une des plus problématiques avec celle du financement des retraites. En effet, quel que soit le système de santé choisi, il est en déficit croissant (tableau n° 3). En France comme en Allemagne, en 5 ans, le déficit de l'assurance maladie a été multiplié par 4. Sur la même période, ce chiffre aux USA et au Royaume-Uni a été multiplié par 6,5. Les réformes mises en place dans ces pays pour juguler la situation ne sont que des premières réponses face aux effets futurs du vieillissement démographique.

Pays	Déficit du système de santé en 2001	Déficit du système de santé en 2005
USA (Medicare)	- 20 millions de dollars	- 130 millions de dollars
Allemagne (assurance maladie)	- 2,5 millions d'euros	- 10 millions d'euros
France (assurance maladie)	- 2,1 millions d'euros	- 8,3 millions d'euros
Angleterre (NHS)	- 77 millions de livres sterling	- 512 millions de livres sterling

Tableau n° 3 : Le creusement des déficits des systèmes de santé occidentaux
Sources : National Health Service (NHS), Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), National Healthcareer Association (NHA)

1.4.1.1. La politique française de réduction des coûts de la santé

Le système de santé français est souvent considéré, par les experts, comme l'un des meilleurs au monde en termes notamment d'égalité d'accès aux soins. Néanmoins, pour maintenir la qualité des soins constante, il faut lui consacrer des moyens financiers croissants.

Selon la DREES²⁴ du Ministère de la Santé, le montant total des dépenses de santé atteignait 198,3 milliards d'euros en 2006, ce qui représentait 3 138 euros par habitant et 11,1 % du produit intérieur brut. Se succèdent ainsi depuis près d'une trentaine d'années des plans de redressement de la Sécurité Sociale. Au sein de la répartition des dépenses de soins et de biens médicaux, le poste "médicaments" (31,9 milliards d'euros) arrive en troisième position après les soins hospitaliers (69,9 milliards d'euros) et les soins ambulatoires (42,8 milliards d'euros). Depuis 1997, le médicament contribue le plus à la croissance de la consommation en volume, suivi par le secteur hospitalier et les soins ambulatoires. Toutefois, cette évolution est à croiser avec le développement de certains traitements thérapeutiques en lieu et place d'interventions chirurgicales (exemple du recours plus systématique aux anti-ulcéreux évitant la chirurgie digestive).

²⁴ Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, Etudes et Résultats n° 505, juillet 2006.

En 2005, les dépenses de médicaments remboursés interviennent à hauteur de 31,3 milliards d'euros. C'est en 2001 que le poste médicament a connu son plus fort taux de croissance (+ 9,1 %). Après une relative stagnation, sa croissance s'est maintenue à des niveaux élevés au cours de ces dernières années (respectivement + 6,5 %, + 6,6 % et + 5,5 % de 2003 à 2005). Toutefois, en 2006, le ralentissement de l'évolution de la consommation des soins et des biens médicaux apparaît comme un fait majeur, évolution due notamment à la baisse sensible des prix des médicaments (- 3,7 % par rapport à 2005).

La progression des ventes de médicaments génériques était en 2005 six fois supérieure à celle de l'ensemble des ventes pharmaceutiques. Or, les prix des génériques inférieurs de 30 % en moyenne à ceux des médicaments de référence contribuent au ralentissement de l'indice des prix.

Dans le cadre de cette politique budgétaire de restriction de dépenses de santé menée au niveau national, l'industrie pharmaceutique subit un contexte parfois problématique pour son développement en France dans un contexte international de plus en plus concurrentiel alors que la mutation considérable du modèle pharmaceutique mondial redistribue la localisation des investissements. Ainsi, la politique de déremboursement des médicaments et de développement des génériques fragilise le secteur, notamment par le risque de tarissement de la recherche et développement.

Il convient de signaler que la régulation économique du médicament est, depuis 1994, régie par un accord-cadre pluriannuel, qui organise un système de négociation de prix entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les laboratoires pharmaceutiques, ainsi qu'un dispositif de remises pour limiter la croissance des dépenses de santé. Néanmoins, depuis déjà plus de 30 ans, les réformes se succèdent afin de limiter le poids des dépenses de santé. Ces dernières années, c'est le médicament qui a le plus contribué à la réduction des déficits des comptes de la santé. Quant à l'information selon laquelle les français seraient les premiers consommateurs au monde de médicament, une étude parue en avril 2007²⁵ sur "la consommation médicamenteuse dans 5 pays européens, une réévaluation" réalisée pour le LEEM par le Pr Claude LE PEN, M. Hervé LEMASSON et le Dr Christine ROULLIERE-LELIDEC indique que l'approche est complexe et que la forte consommation française n'est pas générale. Elle varie selon les classes thérapeutiques considérées, les indicateurs de mesures, les indications, la période de temps étudiée... Par ailleurs, les structures et les niveaux de consommation de médicaments des cinq pays européens se rapprochent progressivement.

La politique de restriction des dépenses de santé touchant le médicament concerne principalement :

- la baisse des prix des médicaments entraînant une diminution en 2006 du chiffre d'affaires de 1,6 milliard d'euros des entreprises du médicament,
- le développement des génériques dont le prix est inférieur de 30 % en moyenne à celui du princeps. Il faut noter que, depuis 2000, la France rattrape son retard sur l'ensemble des pays occidentaux. Le gouvernement examine actuellement les modalités d'une réforme qui consisterait à n'accorder le tiers payant qu'aux

²⁵ En téléchargement sur le site www.leem.org

malades ayant choisi des génériques. Cette mesure en vigueur dans la plupart des départements français est à l'origine d'un profond malaise au sein du secteur pharmaceutique,

- le déremboursement de certains produits à service médical insuffisant,
- le contrôle de la prescription des médecins, ce qui explique en 2006 le recul en volume de 6,7 % du marché du médicament. La baisse du nombre de boîtes prescrites touche particulièrement certaines classes thérapeutiques : antibiotiques et psychotropes, notamment,
- La politique d'automédication annoncée. Selon un rapport de février 2007, 2,5 milliards d'économies pourraient être réalisés si 5 % des médicaments prescrits étaient disponibles en automédication.

Toutes ces mesures défavorables pour l'industrie du médicament n'empêchent malgré tout pas la poursuite, années après années, des déséquilibres financiers de l'assurance maladie. Ce relatif échec de la maîtrise des déficits doit être mis en perspective avec le poids des dépenses de médicaments dans le système de santé. En effet, selon la DREES²⁶, en 2005, le poste "médicaments" ne représente que 20,7 % des dépenses de consommation contre 44,5 % pour l'hôpital. Il apparaît évident que seule une réforme globale du système de santé peut enrayer durablement les déséquilibres financiers.

Le syndicat professionnel des entreprises du médicament (LEEM) insiste sur l'impact négatif de ces réformes et notamment la baisse des prix des médicaments sur la filière pharmaceutique française : ralentissement de la progression du chiffre d'affaires, multiplication des plans sociaux dans le secteur pharmaceutique... Les professionnels du secteur industriel craignent que ces réformes, à défaut de juguler les déficits, ne réduisent l'avantage concurrentiel de la France, comme ce fut le cas dans les années 1990, en Allemagne.

En France, les dépenses de médicaments sont perçues comme un coût pour la collectivité. Pour le LEEM en revanche, elles devraient aussi être perçues comme un gain, comme en témoignent les avancées significatives dans la guérison de maladies telles que le cancer grâce aux progrès thérapeutique et aux actions de dépistage et l'augmentation importante de l'espérance de vie. Pour ce syndicat, tout le sens du progrès social de ces dernières années a consisté à mettre à la disposition du plus grand nombre les avancées scientifiques de la médecine et de la pharmacie, grâce à un système d'assurance maladie solidaire. Aux yeux des Français, le "droit au médicament" fait partie de cette conquête.

De ce fait, la demande de santé ne va cesser de croître dans les années à venir compte tenu du vieillissement de la population et de la croissance de la dépendance, de l'augmentation de maladies comme Alzheimer, le développement de maladies émergentes ou ré-émergentes, des maladies liées à l'environnement sans parler des risques d'épidémies mondiales. Disposer pour une nation d'un tissu industriel pharmaceutique est un enjeu stratégique majeur comme l'actualité récente le montre avec la production imposée par l'Etat d'un stock de Tamiflu[®]. Les entreprises du

²⁶ Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, Etudes et Résultats n° 505, juillet 2006.

médicament alertent régulièrement les pouvoirs publics sur l'intérêt de disposer des moyens pour faire face aux futurs risques sanitaires et aux nouveaux besoins de santé qui appelleront des investissements importants dans l'avenir.

Le LEEM insiste sur les signaux alarmants récents dans la filière pharmaceutique tels que :

- le ralentissement de la progression du chiffre d'affaires (1,7 % sur les cinq premiers mois de l'année 2006, contre 6,8 % en 2004 et 4,7 % en 2005),
- la rupture du rythme de croissance nette annuelle des entreprises du médicament, embauches passées de 2 000 / 2 500 lors de la précédente décennie à 550 en 2004,
- la conduite de 13 plans sociaux dans le secteur pharmaceutique en 2005, 9 depuis le début de l'année 2006,
- les mesures nouvelles sur le médicament réclamées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie afin de réaliser une économie de 220 millions d'euros supplémentaires.

Aller plus loin dans la réforme de l'assurance maladie pourrait remettre en cause l'économie du médicament en France²⁷.

Le LEEM propose parallèlement que la France promeuve de nouveaux partenariats dans les sciences de la vie pour rester un pays à la pointe de la recherche en lien avec une chaîne de soins au plus haut niveau (mobilisation dans le 7^{ème} PCRDT européen).

A partir des statistiques des montants remboursés de médicaments prescrits par les médecins libéraux (et uniquement régime général), on relèvera que le poids de la Basse-Normandie est de 2 %.

Départements	Année 2003	Année 2004	Année 2005	Année 2006*
Calvados	125 603 203	129 036 898	135 224 194	133 764 848
Manche	85 085 593	86 799 009	91 801 992	91 217 652
Orne	54 419 988	55 680 537	58 230 509	58 347 933
Total Région	265 108 784	271 516 444	285 256 695	283 330 433
<i>France métropolitaine</i>	<i>12 158 185 692</i>	<i>12 304 645 931</i>	<i>12 823 231 430</i>	<i>12 717 040 669</i>

données provisoires

Tableau n° 4 : Montants des médicaments prescrits par les médecins libéraux remboursés par les caisses d'Assurance Maladie du Régime Général en Basse-Normandie

Source : CNAMTS

²⁷ Le Plan Douste-Blazy en 2004 avait prévu un prélèvement de 2,1 milliards sur le chiffre d'affaires du médicament (baisses de prix, génériques, conditionnements...), une taxation directe supplémentaire, et 1 milliard de mesures de maîtrise médicalisée. Ensuite, le Plan Bertrand a intégré de nouvelles baisses de prix, déremboursements (plus un taux à 15 %), le renforcement de la politique des génériques, le passage de la taxe à 1,76 % et les accords UNCAM médecins-pharmaciens. Des mesures plus récentes ont ajouté des baisses de prix, la contrainte du tiers payant pour le générique, le maintien de la taxe exceptionnelle... et le Gouvernement FILLON envisage désormais la mise en place de la franchise médicale.

1.4.1.2. Le soutien aux génériques : principale mesure des politiques des pays occidentaux de maîtrise des coûts de la santé

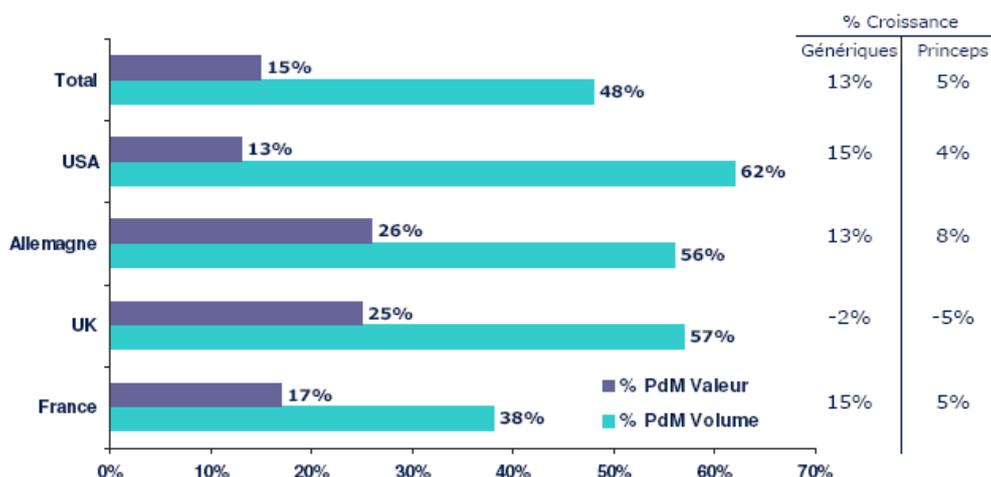
Un médicament générique est la copie d'un médicament dont le brevet est passé dans le domaine public. Traditionnellement et stratégiquement, le principe actif d'un nouveau médicament a été breveté dès sa découverte. Ainsi, le détenteur du brevet dispose de l'exclusivité de la commercialisation du produit pendant 20 ans, ce qui lui permet d'amortir les coûts engendrés par la recherche.

Une fois le brevet expiré, le médicament n'est plus protégé de la copie. Un générique peut être mis sur le marché et viendra concurrencer le médicament d'origine dorénavant appelé princeps pour le différencier du générique. Par définition, le générique revêt un grand nombre de caractéristiques communes avec le princeps.

En effet, il doit avoir "*la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique [...] la bio-équivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de bio-disponibilité*"²⁸.

En résumé, le médicament générique dispose de la même composition en principes actifs que le princeps, ce qui lui confère la même efficacité thérapeutique. Néanmoins, la composition en excipients du générique peut différer de celle du princeps. Ces composants inertes peuvent influencer sur le goût et la couleur du traitement sans pour autant modifier l'action du médicament²⁹.

Le générique tient une place de premier choix dans la politique de réduction des coûts de la santé du fait d'un prix de vente inférieur en moyenne de 30 % à celui du princeps. Cet écart de prix trouve son explication d'une part dans l'utilisation d'excipients moins onéreux dans la fabrication du générique et d'autre part dans l'absence de coût de R&D.



Graphique n° 8 : La consommation de génériques au sein des pays occidentaux

Source : IMS Health fichier MIDAS au 12/2005

²⁸ Extrait de l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique.

²⁹ C'est l'emploi d'excipients différents du princeps qui peut expliquer la méfiance de l'opinion publique.

Fort d'un soutien public à toute épreuve, le marché mondial des génériques explose depuis début 2000. Fin 2005, un médicament sur deux prescrit dans le monde est un générique. Dans les pays initiateurs de ce changement, la part en volume des génériques atteint des sommets : 62 % aux USA, 56 % en Allemagne et 57 % au Royaume-Uni. La prise d'importance sur le marché de la prescription du générique ne faiblit pas. En 2005, la croissance de ce marché est 2,5 fois plus forte que celle du marché du princeps (13 % contre 5 %). Cette tendance doit être quelque peu relativisée du fait qu'en valeur, la part mondiale des génériques est 5,5 fois plus faible que celle des princeps (15 % contre 85 %).

L'effet déstabilisateur devient évident en mettant en parallèle la durée de protection du brevet (20 ans) et le temps moyen entre la prise de brevet et la mise sur le marché (13 ans). Clairement, la période de commercialisation du médicament sous protection du brevet est en moyenne de 7 ans. Une fois ce délai révolu, la concurrence des génériques devient inévitable. Du fait d'une pénétration rapide des génériques sur le marché, le chiffre d'affaires du producteur de princeps recule très rapidement.

En France selon l'IMS Health, en cinq semaines, les génériques ont pris 50 % du marché de l'Oméprazole. Aux USA, ce taux de pénétration est encore plus élevé : une semaine après expiration de la licence, la version générique du Prozac[®] a confisqué 80 % du chiffre d'affaires du comprimé.

En l'état actuel, un producteur ne possède que 7 ans en moyenne pour faire un retour sur investissement et rémunérer les facteurs de production.

Ce délai déjà court peut être encore érodé par les "génériqueurs" qui n'hésitent plus à mettre sur le marché des produits avant la fin de protection du princeps. Dans plus de la moitié des procès intentés pour non respect de la propriété intellectuelle, les génériqueurs l'emportent face aux producteurs traditionnels.

La nature perturbante des génériques renforce les dérèglements provoqués par l'arrivée des biotechnologies. En effet, les génériques ont pour conséquence de raccourcir le cycle de vie du médicament alors même que la R&D est plus longue et plus coûteuse. Une étude montre qu'aujourd'hui seulement trois médicaments sur dix mis sur le marché permettent un retour sur investissement³⁰.

A noter que ces propos ne consistent pas à remettre en cause la politique pro-générique d'autant que certains grands groupes pharmaceutiques s'engagent fortement dans ce secteur à l'instar de Novartis via sa filiale Sandoz. Il faut simplement évoquer d'une part son caractère déstabilisant pour une industrie déjà en mutation et d'autre part ses possibles méfaits sur l'innovation thérapeutique (moindre effort de R&D). Pour tempérer cette affirmation, l'essor des génériques et donc l'arrivée dans le domaine public de molécules princeps est aussi une opportunité de développement pour les entreprises qui se sont spécialisées dans ce créneau et les façonniers.

³⁰ Site de GSK : http://www.gsk.fr/gsk/r_d/rd.html vu le 29 mai 2007.

A titre d'illustration, les statistiques de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie révèlent un plus fort taux de prescription de médicaments génériques en Basse-Normandie par rapport à la France métropolitaine.

Départements	Année 2004	Année 2005	Année 2006
Calvados	61,9 %	63,0 %	69,4 %
Manche	66,7 %	67,4 %	73,6 %
Orne	65,1 %	66,1 %	72,7 %
Total Région	64,1 %	65,0 %	71,4 %
<i>France métropolitaine</i>	<i>56,8 %</i>	<i>58,0 %</i>	<i>66,0 %</i>

**Tableau n° 5 : Taux de génériques dans le répertoire³¹ en nombre de boîtes remboursées
Régime Général - tous prescripteurs (médecins libéraux, établissements,
médecins salariés, etc.)**

Source : CNAMTS

1.4.2. L'exigence croissante des autorités sanitaires

Présentées dans le développement précédent sur les principaux intervenants, des agences sanitaires spécifiques sont en charge d'évaluer et de limiter le risque sanitaire.

Comme dans beaucoup de secteurs, les exigences sanitaires des autorités en charge de la santé se sont durcies au cours des dernières années. Cette tendance générale accompagne tout logiquement les avancées thérapeutiques. Ainsi, selon le Boston Consulting Group, entre 1981 et 1984, l'obtention de l'AMM américaine nécessitait la production d'un dossier qui comportait en moyenne 45 353 pages. Pour la période 1989-1992, ce chiffre s'élève à 90 650 pages. L'évolution des paramètres des essais cliniques nécessaires à la mise sur le marché reflète le développement de règles plus contraignantes.

Loin d'être satisfaite des contrôles sanitaires, depuis l'affaire du médicament Vioxx^{®32}, l'opinion publique³³ demande plus de garantie. Suite à ce scandale, la neutralité de la FDA a même été remise en cause. Depuis, afin de retrouver leur crédibilité, les agences sanitaires font preuve d'une intransigeance exemplaire.

Cette exigence renforcée des autorités sanitaires est une source de pressions et de coûts supplémentaires pour le secteur (en moyenne plus de 20 % des effectifs d'un site de production sont des postes en liens avec la qualité).

³¹ Le répertoire est constitué de l'ensemble des médicaments référents et de leurs génériques. Le répertoire est actualisé tous les mois avec les nouveaux génériques commercialisés (commercialisation de générique par un nouveau laboratoire pour des molécules déjà incluses dans le répertoire).

³² Ce médicament obtint son AMM en Amérique en mai 1999. Bien qu'en 2000 une première enquête remette en cause son efficacité et mette en avant sa nocivité, il faudra attendre septembre 2004 pour qu'il soit retiré du marché. Une estimation américaine fait état de 30 000 infarctus et morts subites sur le sol américain imputables au Vioxx (sans compter les accidents cérébraux indénombrables).

³³ Il faut noter l'émergence de la notion "d'activisme thérapeutique" ainsi que la tendance croissante à la juridiciarisation de la sphère pharmaceutique.

1.4.3. Le fléau de la contrefaçon

La contrefaçon de produits pharmaceutiques n'est pas un phénomène récent. Dès le début des années 1980, la population des pays en voie de développement en était déjà la victime favorite.

Depuis les années 2000, les pays développés connaissent à leur tour les méfaits de la contrefaçon pharmaceutique. Il peut s'agir de produits qui comprennent les bons principes actifs mais de façon sous-dosée (inefficacité du traitement), de produits qui ne renferment aucun principe actif ou ceux qui contiennent des impuretés et qui s'avèrent potentiellement dangereux. Aucun produit, spécialité ou générique n'échappe au risque d'être contrefait.

Dans les pays développés, cette activité frauduleuse se développe très rapidement. En 2004, le dispositif européen anti-contrefaçon a intercepté 900 000 cachets et autres médicaments illégaux, soit un accroissement annuel de 200 % par rapport à 2003. Les Etats-Unis d'Amérique sont particulièrement vulnérables du fait d'un encadrement du médicament moindre qu'en Europe. Selon la FDA, entre 2000 et 2005, la contrefaçon de médicament a été multipliée par dix sur le territoire américain.

De plus, l'aspect des contrefaçons ne permet plus de différencier à l'oeil nu l'original du faux. Ainsi, régulièrement, des produits contrefaits pénètrent les systèmes hospitaliers occidentaux.

La raison principale de la montée en puissance du phénomène est évidemment la prolifération des sites Internet proposant des produits pharmaceutiques moins chers qu'en officine. A ce propos, Christophe Zimmermann, Directeur Général des Douanes de la Commission Européenne, estime que "plus de la moitié des médicaments commandés sur Internet sont faux". En Europe, la contrefaçon touche en particulier les médicaments "de confort" ou "de société". Ces produits sont généralement des spécialités chères et non remboursées qui traitent par exemple l'obésité ou la dysfonction érectile. Le non remboursement pousse les consommateurs à acheter l'offre la plus avantageuse au risque d'acheter du faux en ligne.

L'énoncé des fondements de la contrefaçon occidentale de produits pharmaceutiques ne laisse que peu de doutes quant à la montée en puissance du phénomène dans un avenir proche. Néanmoins deux pistes sont envisagées pour circonscrire l'activité : le renforcement de la traçabilité des produits et le durcissement des sanctions pénales afin de dissuader les faussaires.

En tout état de cause, la contrefaçon confisque au bas mot 10 % du chiffre d'affaires du secteur, soit 64,3 billions de dollars en 2006. Loin d'être maîtrisée, les autorités politiques et sanitaires prennent tout juste conscience de l'ampleur et de la gravité du phénomène. A ce jour, les diverses solutions envisagées représentent un alourdissement des pratiques industrielles : plus de traçabilité, des emballages plus difficilement copiables et donc plus chers, plus de contrôles des autorités sanitaires... Bien que subissant une partie des méfaits de la contrefaçon, il est fortement envisageable que l'industrie pharmaceutique devienne le premier financeur de la lutte contre la contrefaçon.

1.4.4. Les grandes entreprises pharmaceutiques : colosses aux pieds d'argile ?

Si, comme nous venons de le voir, depuis les années 2000, la combinaison de bouleversements structurels et institutionnels a généré des adaptations sectorielles, le modèle traditionnel d'organisation de la firme pharmaceutique change. Et certains analystes n'hésitent pas à évoquer une crise du modèle "Big Pharma".

Cette notion de "Big Pharma" (terme ainsi consacré au sein du secteur pharmaceutique mondial) fait référence au modèle organisationnel commun aux grandes entreprises mondialisées du marché du médicament de prescription. Ces sociétés cotées en bourse tirent leurs revenus de la commercialisation de produits pharmaceutiques dont elles ont au préalable réalisé en interne la R&D et assuré aussi la fabrication. Ces firmes sont nées de la séparation dans les années 1970 des activités chimiques lourdes et de la chimie de spécialités. Les Big Pharma actuelles ont été engendrées par un processus constant de concentration au sein du secteur. De 1982 à 1999, la part des 20 premiers groupes mondiaux est passée de 44 % à 63 %³⁴. Ce processus naturel de concentration est expliqué par la logique de la recherche essentiellement d'obédience chimique qui est mise en oeuvre dans ces grandes entreprises.

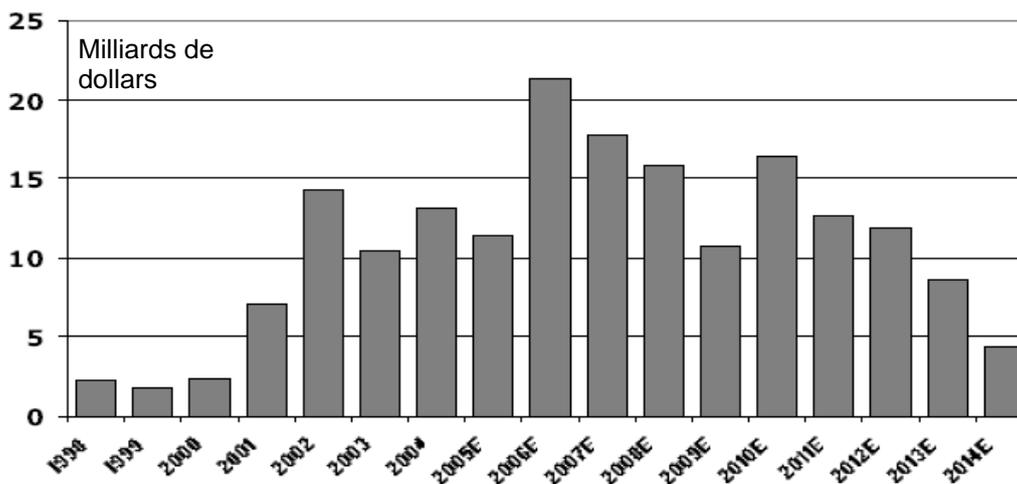
Il a été vu antérieurement que le succès de la recherche était principalement lié à la taille et à la qualité de l'équipe de recherche et de la chimiothèque qui en découle. Le regroupement des ressources est donc gage d'efficacité. Le Big Pharma est donc l'organisation efficace des acteurs pharmaceutiques dans un environnement donné.

Une caractéristique de ce type d'organisation est leur constance à découvrir des médicaments dont le chiffre d'affaire dépasse le milliard de dollars dénommés *blockbusters*. En effet, en considérant que les coûts de la recherche et développement sont aléatoires, il est judicieux de se recentrer sur des recherches dont la découverte détient un fort potentiel commercial (c'est-à-dire une maladie répandue).

Ces deux termes Big Pharma et *blockbusters* sont indissociables de l'approche de la pharmacie du modèle dominant au niveau mondial. La dépendance des grandes firmes pharmaceutiques vis-à-vis de leurs *blockbusters* est très forte. Par exemple, le Prilosec d'Astra Zeneca représentait, en 1999, 40 % du chiffre d'affaire du laboratoire tout comme la Clarityne D de Schering Plough constituait 35 % du chiffre d'affaires de l'entreprise.

On comprend ainsi combien le développement des génériques pèse de manière importante dans le résultat des entreprises pharmaceutiques consécutivement à l'expiration de la licence de son principal *blockbuster*. Ces dernières années marquent l'arrivée à échéance de la licence de nombreux *blockbusters* (graphique n° 9).

³⁴ Selon le Centre Français du Commerce Extérieur.



E = Estimation

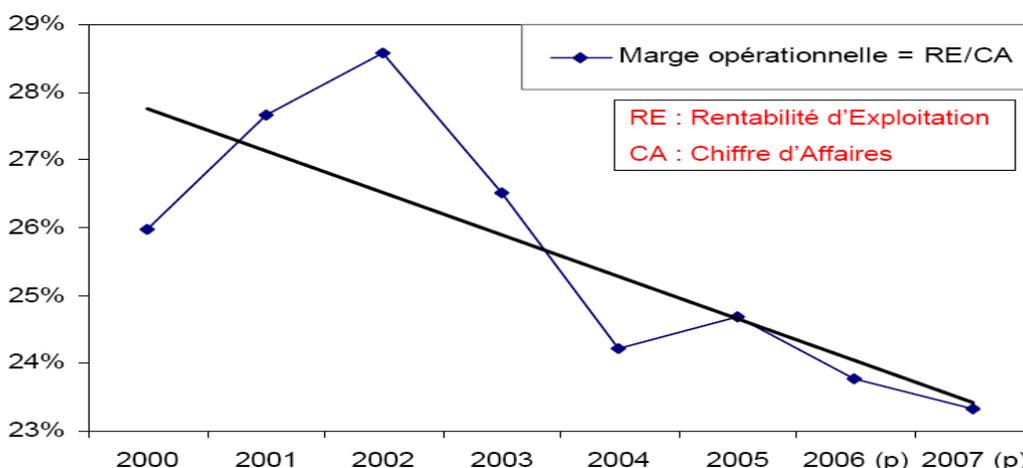
Graphique n° 9 : Valeur des ventes des molécules perdant leurs brevets

Source : FDA, IMS health, Merrill Lynch

Cette perte de protection des blockbusters est particulièrement problématique pour les grandes firmes pharmaceutiques du fait que ces derniers ne parviennent pas à renouveler leur portefeuille de produits en raison du tarissement de la source d'innovation (cf. développement précédent sur le changement de paradigme).

Les grands groupes pharmaceutiques subissent donc une crise en ciseaux depuis 2000. D'un côté, les dépenses augmentent du fait des rendements décroissants de la recherche d'origine chimique et du contexte institutionnel menaçant et de l'autre les revenus baissent avec les pertes de brevets des blockbusters.

Pour preuve, la marge opérationnelle des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques mondiaux s'érode et passe entre 2002 et 2005 de 28,75 % à 24,75 %.



Graphique n° 10 : Erosion de la marge des 10 premiers laboratoires mondiaux

Source : Laboratoires, Datastream, Euler Hermes SFAC

La crise du modèle Big Pharma se traduit par une réduction des effectifs des grands laboratoires³⁵. Par exemple, Pzifer a annoncé une suppression d'ici à 2008 de 10 000 emplois (soit 10 % de ses effectifs totaux). Et bon nombre de Big Pharma mettent en place des mesures de restriction : Schering Bayer, Sanofi-Aventis, Astrazeneca... Le modèle autrefois efficace du Big Pharma se révèle aujourd'hui moins adapté à l'environnement actuel. Cependant les plus grandes entreprises du secteur affichent encore des bilans suffisamment solides pour financer leurs mutations.

1.4.5. Les stratégies de l'industrie pharmaceutique

L'évolution du contexte et les ruptures constatées dans l'environnement pharmaceutique contraignent les entreprises pharmaceutiques de niveau mondial à repenser leur modèle organisationnel et notamment la façon de conduire la recherche et l'innovation.

1.4.5.1. L'externalisation de la production

En raison des pertes d'activités liées à l'arrivée à échéance de nombreux blockbusters, les entreprises pharmaceutiques de niveau mondial se trouvent devant un risque de surcapacité de production. Les grands groupes mondiaux se séparent ainsi de leurs unités productives jugées non stratégiques et concentrent leurs moyens dans leurs établissements stratégiques. Ainsi, la multiplication des mises en vente de sites industriels s'explique par des considérations sectorielles mondiales. On constate, dans ce cadre, un recours plus important à la sous-traitance ou au façonnage³⁶.

Selon, certains experts³⁷, ce phénomène d'externalisation des productions peu stratégiques devrait s'essouffler à l'horizon 2010. Le marché de la production à façon atteindrait alors sa maturité et une restructuration sectorielle s'imposerait.

³⁵ Un tel phénomène est historiquement exceptionnel.

³⁶ Intermédiaire certes, le façonnier n'en demeure pas moins en effet, au sens juridique du terme, un fabricant de produits pharmaceutiques, dont la définition est donnée à l'article R 5124-1 du Code de la Santé Publique, c'est à dire, toute entreprise se livrant, en vue de leur vente en gros ou de leur cession à titre gratuit, à la fabrication de médicaments.

³⁷ Voir notamment le dossier intitulé "*Façonnage pharmaceutique : on digère, on serre les rangs... et on consolide !*" paru dans Prescription Santé n °8, mai 2005.

Groupe cédant	Acheteur	Sites concernés	Années
GSK	nc	Hérouville-Saint-Clair (14)	2007
AVENTIS	nc	Neuville-Sur-Saône (69)	2007
Centre Recherche PZIFER	nc	Pocé-sur-Cisse (37)	2007
ASTRAZANACA	RECIP	Monts (37)	2007
ABBOTT	FAMAR	Dreux (28)	2006
PFIZER	FAREVA	Val de Reuil (27) - Angers (49)	2006
SCHERING	DELPHARM	Lille (59)	2006
AVENTIS	FAMAR	Saint Genis (69)	2004
UCB PHARMA	NEXTPHARMA	Limay (78)	2004
ABBOTT	ROTTENDORF PHARMA	Saulce-sur-Rhône (26)	2003
NOVARTIS	FAMAR	Orléans (45)	2001

nc : non communiqué à ce jour

Tableau n° 6 : Un mouvement d'accélération des ventes ou fermetures de sites des Big Pharma en France (liste non exhaustive mais représentative)

Source : CESR d'après articles de presse

1.4.5.2. La diversification des activités ou la recherche de niches

Autrefois concentrées sur le marché de prescription, les grandes entreprises du médicament préfèrent aujourd'hui diversifier leur activité afin de limiter les risques. Ainsi, le LEEM notait "un retour stratégique à la diversification"³⁸.

Ce choix se justifie empiriquement par les performances de Big Pharma diversifiées : Novartis et Abbott. En effet, en 2005, Novartis réalise seulement 64 % de son chiffre d'affaires sur le marché du princeps. Le reste de son activité est accompli sur les marchés des génériques, de la santé animale et de la nutrition. Le taux de croissance en 2005 du chiffre d'affaires de Novartis est largement supérieur à celui du marché et des Big Pharma : 17,5 % (16 % en 2006). Novartis, entre 2003 et 2006, est passé de la cinquième place mondiale à la troisième devenant ainsi un modèle de réussite copié par les autres entreprises pharmaceutiques en mal de repères.

Même si certaines entreprises ont fait le choix de la diversification, le cœur de l'activité des grandes entreprises pharmaceutiques reste le médicament de prescription car ce marché possède un taux de croissance potentielle à deux chiffres. Il faut distinguer néanmoins les médicaments prescrits par les spécialistes et ceux prescrits par les médecins généralistes. Ces derniers représentent l'activité traditionnelle des Big Pharma (les blockbusters).

Les médicaments de spécialistes sont des traitements très innovants qui guérissent des maladies sans réponse médicamenteuse satisfaisante jusqu'alors : cancer, hématologie, sclérose en plaque. Du fait du progrès thérapeutique amené par ces médicaments, les autorités laissent le prix de vente se fixer assez haut.

³⁸ Citation de Pierre LE SOURD, ancien Président du LEEM, issue de l'article "L'industrie est contrainte de revoir sa stratégie", Le Monde, 5 janvier 2005.

Alors qu'autrefois un médicament devenait blockbuster du fait de débouchés larges, aujourd'hui c'est en raison d'un fort prix que les ventes dépassent le milliard de dollars. Ainsi, selon l'IMS Health, parmi les onze traitements qui ont franchi la barre du milliard de dollars pour la première fois en 2006, seulement trois d'entre eux sont prescrits par des généralistes contre huit par des spécialistes.

1.4.5.3. Une activité R&D repensée

Alors que les grandes entreprises pharmaceutiques monopolisaient la recherche pharmaceutique, l'émergence du paradigme biotechnologique marque la fin de cet ordre établi. En effet, les acteurs traditionnels de la R&D ont des difficultés à s'adapter aux usages de la recherche des sciences du vivant. Les grands industriels ont bien tenté de créer des structures de recherche sur le modèle d'organisation des petits laboratoires. C'est le cas par exemple de BioXell (Roche), NovusPharma (Boehringer Mannheim), ProSkelia (Aventis), Newron Pharmaceuticals (Pharmacia Upjohn)...

Mais devant l'échec de ces structures, ces entreprises se sont résignées à passer des accords avec des start-up de biotechnologies. De très nombreux partenariats ont d'ores et déjà été conclus. On estime qu'aujourd'hui plus d'un médicament sur deux mis sur le marché est le fruit d'un tel partenariat de recherche.

En conclusion, il convient de rappeler la nature stratégique de l'industrie pharmaceutique, facteur d'indépendance sanitaire nationale et source de croissance économique et d'innovations thérapeutiques.

La demande de médicaments est structurellement croissante dans le monde (nature de bien supérieur du médicament, vieillissement de la population mondiale, développement des pays émergents...).

Depuis les années 2000, le secteur pharmaceutique mondial subit une période de mutation qui naît de la conjonction de deux phénomènes : un changement de paradigme scientifique et un durcissement de l'environnement dans lequel évoluent les entreprises.

Cette combinaison de bouleversements est la source d'une crise profonde pour les acteurs traditionnels du marché de la pharmacie : les entreprises pharmaceutiques de niveau mondial. Devant la nécessité de s'adapter à leur environnement, ces entreprises expérimentent de nouvelles stratégies qui offrent des opportunités à d'autres acteurs du secteur : façonniers, start-up de biotechnologies. Au final, l'adaptation du modèle "Big Pharma" s'effectue par déconcentration, la recherche et la production étant en partie externalisées.

Dans ce nouveau contexte, le renforcement des partenariats entre les centres R&D privés et les laboratoires de recherche publique apparaît comme une perspective de développement. L'État est conscient de ce nouveau paradigme et cherche à renforcer l'attractivité de la filière. En liaison avec les entreprises du médicament a dans ce but été créé le Conseil Stratégique pour les Industries de Santé placé auprès du Premier Ministre. Le CSIS est chargé d'élaborer des

propositions très concrètes dans le domaine de la production, de la R&D et de la simplification des procédures administratives.

1.5. LES INTERVENANTS MAJEURS DE LA FILIERE PHARMACEUTIQUE

La filière pharmaceutique est étroitement liée à la politique de santé au niveau national voire, de plus en plus, au niveau européen. Le secteur est très encadré puisque, par exemple, le prix des médicaments ou leur niveau de remboursement relève, en France, de la compétence du Ministère en charge de la Santé. Les intervenants directs et indirects sont de ce fait très nombreux pour un secteur aussi encadré tel que celui-ci.

Sans prétendre à l'exhaustivité mais pour une meilleure compréhension de la présente étude, le rapporteur a souhaité présenter certains organismes institutionnels majeurs dont l'action est fondamentale dans l'existence et le développement de la filière pharmaceutique.

1.5.1. Les grands acteurs institutionnels³⁹

1.5.1.1. Des services ministériels à la Haute Autorité de Santé

Au niveau national, le secteur du médicament relève au plan institutionnel du Ministère en charge de la Santé. Au sein de celui-ci, deux Directions apparaissent au cœur de cette problématique.

Tout d'abord, la **Direction Générale de la Santé** (DGS) a pour missions de répondre aux besoins de santé de la population, de développer la qualité des services de santé et de renforcer la sécurité sanitaire.

Au niveau organisationnel, parmi ses structures opérationnelles, la DGS possède une **sous-direction politique des pratiques et des produits de santé**. Celle-ci définit les orientations de santé publique de la politique des produits de santé et élabore la réglementation correspondante. Elle participe aux décisions relatives à leur prise en charge financière et assure l'interface technique entre le ministère et certaines agences de sécurité sanitaire notamment l'AFSSAPS, l'Etablissement Français du Sang (EFS), l'Etablissement Français des Greffes (EFG) et élabore ou suit les contrats d'objectifs et de moyens passés par l'Etat avec ces établissements.

³⁹ La grande partie de ce développement est issue du site de présentation des missions de l'AFSSAPS <http://afssaps.sante.fr/htm/7/7000.htm>

D'autre part, la **Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins** (DHOS) dont l'organisation actuelle a été officialisée par le décret du 21 juillet 2000 suite à une modification du périmètre par rapport à celui de l'ancienne Direction de l'Hospitalisation et par les compétences transférées venant de la DGS et de la Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS). Cette direction a ainsi acquis des compétences dans les domaines nous concernant comme :

- la réglementation relative aux ouvertures, transferts et regroupements d'officines de pharmacie et aux ouvertures de laboratoires d'analyses de biologie médicale. Le nouvel interlocuteur de la DHOS sur ce dossier est le **Bureau des Officines de Pharmacie et des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale**.
- la réglementation et à l'organisation des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et des autres établissements de santé pouvant en disposer,
- les questions liées aux conditions d'exercice des professions médicales, pharmaceutiques et odontologiques.

La **Haute Autorité de Santé** (HAS) a été créée par la Loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie afin de contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins, au bénéfice des patients. C'est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale et disposant de l'autonomie financière.

La première mission de la Haute Autorité est au cœur de la problématique de ce rapport puisqu'il s'agit d'aider les pouvoirs publics dans leurs décisions de remboursement des produits et services médicaux. En d'autres termes, elle a donc vocation à évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels et de proposer ou non leur remboursement par l'assurance maladie.

On relèvera que de nombreux experts issus de collèges professionnels et de sociétés savantes contribuent régulièrement à l'élaboration des travaux de l'institution. La HAS est également en contact étroit avec les doyens et enseignants des facultés de médecine afin d'intégrer l'enseignement de la démarche qualité au cours des études de médecine.

La HAS comprend un Collège, 7 Commissions spécialisées, des services, ainsi que deux réseaux de collaborateurs externes.

En fonction des problématiques et des thèmes abordés, la HAS fait appel à l'expertise d'autres organismes de santé comme les agences sanitaires : et, parmi celles au cœur du présent sujet, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) -ex-Agence du Médicament (cf. infra)- ou encore l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) compétentes pour les produits vétérinaires.

1.5.1.2. L'AFSSAPS : un acteur central de la filière pharmaceutique⁴⁰

Mise en place en mars 1999 remplaçant ainsi l'ancienne Agence du Médicament, l'Agence Française Sanitaire de Sécurité des Produits de Santé (AFSSAPS) a pour mission d'assurer la sécurité d'emploi, l'efficacité, la qualité et le bon usage des produits de santé destinés à l'homme⁴¹ : médicaments et matières premières, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire), produits thérapeutiques annexes, produits cosmétiques...

L'Agence assure également la surveillance des effets ou événements indésirables liés à leur utilisation. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication et de recherche. Enfin, elle mène des actions d'information auprès des professionnels de santé et du public pour améliorer le bon usage des produits de santé.

Concernant les **médicaments**, l'AFSSAPS intervient dès la phase des essais cliniques et autorise ensuite leurs mises sur le marché (AMM) en fonction de l'évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques. L'AFSSAPS poursuit son action en assurant la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. Elle en contrôle également la publicité auprès du public et des professionnels de santé.

Pour ces missions, l'Agence dispose d'experts internes et externes, d'équipes d'inspecteurs, de laboratoires d'analyse, et prend des mesures de police sanitaire en cas de risque pour la santé publique. Elle favorise le bon usage du médicament en élaborant diverses recommandations (recommandations de bonnes pratiques, mises au point, lettres aux prescripteurs...).

S'agissant des produits biologiques, l'AFSSAPS intervient dès la phase des essais cliniques par une évaluation des bénéfices et des risques. En fonction de leur évaluation, elle autorise les procédés de fabrication et l'utilisation des produits biologiques. C'est elle également qui donne les autorisations d'ouverture des lieux d'essais cliniques, des banques de tissus et des unités de thérapie cellulaire ainsi que les autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes et les autorisations d'importation et d'exportation des produits biologiques. Elle poursuit la surveillance de leur sécurité d'emploi dans le cadre de la biovigilance et de l'hémovigilance selon les réglementations en vigueur.

Concernant les **produits cosmétiques**, il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché pour les produits cosmétiques. Il incombe ainsi aux fabricants de garantir des produits satisfaisant aux exigences législatives, réglementaires et ne présentant aucun danger pour la santé. L'AFSSAPS encadre néanmoins l'évaluation de la qualité et de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Les contrôles sur les cosmétiques s'effectuent en général en coordination avec la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes) et les

⁴⁰ La grande partie de ce développement est issue du site de présentation des missions de l'AFSSAPS (<http://afssaps.sante.fr/html/7/7000.htm>).

⁴¹ En effet, pour l'évaluation et la mise sur le marché des produits vétérinaires, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) qui est compétente.

Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales. Précisons ici que la frontière est parfois ténue entre cosmétique et médicament. Par exemple, une crème contenant un principe actif, alors vecteur thérapeutique, sera considéré comme un médicament et soumis à ce titre à une autorisation de mise sur le marché.

Pour les **dispositifs médicaux** et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'Union européenne constitue un marché unique régi par les mêmes règles dans chacun des Etats membres. La mise sur le marché est réalisée sous la responsabilité de leurs fabricants après qu'ils y aient apposé le marquage "CE", témoin de la conformité aux exigences réglementaires de santé et de sécurité fixées par les directives européennes.

L'AFSSAPS, comme les autres autorités en charge de ces dispositifs, intervient, a posteriori, pour surveiller le marché c'est-à-dire s'assurer de la conformité aux exigences de santé et de sécurité des dispositifs mis sur son marché. Cette surveillance s'exerce selon 3 modalités : par l'évaluation des incidents et risques d'incidents qui lui sont signalés dans les domaines de la matériovigilance et de la réactovigilance dans le cadre des déclarations de mise sur le marché de certains dispositifs auxquelles sont soumis les fabricants par toute action d'évaluation que l'Agence mène sa propre initiative concernant des dispositifs dont il convient de s'assurer de leur conformité aux exigences de santé et de sécurité.

En complément de ces missions, que l'AFSSAPS partage avec ses homologues européens, l'autorité française est également en charge de l'autorisation des essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux, menés sur le territoire national.

Pour mener à bien l'ensemble de ces missions, l'AFSSAPS dispose d'une expertise interne à travers ses évaluateurs, inspecteurs et personnels de laboratoire de contrôle, et fait appel en tant que de besoin à un réseau d'experts externes. L'AFSSAPS a la compétence pour prendre les mesures de police sanitaire appropriées, en cas de risque pour la santé publique.

1.5.1.3. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

Instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993, l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA)⁴² est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission consiste en la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elle est chargée de coordonner les ressources scientifiques de chacun des États membres en vue de l'évaluation et de la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire. En se basant sur les avis émis par l'Agence, la Commission européenne autorise la mise sur le marché des médicaments innovants ou ceux issus des biotechnologies, et arbitre les éventuels différends entre les États membres relatifs aux autres médicaments.

⁴² Pour de plus amples informations, consulter http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_fr

Au plan plus détaillé, l'EMA a pour principales missions :

- la coordination de l'évaluation scientifique des médicaments dans le cadre de la procédure centralisée et la responsabilité de l'arbitrage dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle,
- la coordination des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen,
- la coordination des activités d'inspection, notamment celles en rapport avec la vérification du respect des Bonnes pratiques de fabrication (BPF), des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), et des Bonnes pratiques cliniques (BPC).

En outre, le règlement n° 2309/93 lui confère une mission de conseil scientifique dans la conduite des tests et des essais thérapeutiques.

Le conseil d'administration de l'EMA est composé de deux représentants de chaque État membre, de deux représentants de la Commission et de deux représentants désignés par le Parlement européen. Deux instances scientifiques sont chargées de préparer les avis de l'Agence sur toutes les questions relatives à l'évaluation des médicaments : le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) pour les médicaments à usage humain et le Comité des spécialités vétérinaires (CMV).

L'administration se compose d'un secrétariat technique et administratif qui gère, administre, prépare les ordres du jour et les comptes rendus, et coordonne les activités.

Les décisions de l'EMA s'imposent à tous les États-Membres de l'Union.

1.5.2. Les acteurs professionnels

1.5.2.1. L'Ordre National des Pharmaciens

La profession de pharmacien qu'il soit en officine, en laboratoires d'analyses, en milieu hospitalier ou encore en industrie est régie par l'Ordre National des Pharmaciens. En d'autres termes, l'Ordre regroupe l'ensemble des pharmaciens exerçant leur art en France (art. L 4231-1 du code de la santé publique).

Créé par l'Ordonnance du 5 mai 1945, l'Ordre National des Pharmaciens est investi de plusieurs missions. Il exerce tout d'abord de par la loi des missions de service public définies par le code de la santé publique. Ces missions sont de trois types :

- réguler la profession par le contrôle de l'accès à l'exercice professionnel, en s'assurant que les pharmaciens répondent aux conditions de diplôme, de moralité et de nationalité prévues par la loi. Cette vérification se traduit par l'inscription au Tableau de l'Ordre, qui est la liste des pharmaciens autorisés à exercer en France. L'Ordre a pour mission de s'assurer que les pharmaciens respectent leurs devoirs professionnels, qui sont définis dans un code de déontologie. Si un pharmacien commet une faute contre ces devoirs, l'Ordre peut lui infliger une sanction disciplinaire, par exemple un blâme ou une interdiction d'exercer.

- contribuer à promouvoir le métier de pharmacien et la santé publique en général. Il s'agit à la fois de veiller à la compétence des pharmaciens, c'est-à-dire notamment de contribuer à leur formation professionnelle continue et à son contrôle ; de promouvoir la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels et plus généralement, de contribuer à promouvoir la santé publique (par des actions de prévention et d'éducation sanitaire par exemple).
- représenter, dans son domaine d'activité, la pharmacie auprès des autorités publiques et auprès des organismes de sécurité sociale. L'Ordre peut se porter partie civile devant toutes les juridictions, en cas de faits portant un préjudice direct ou indirect à l'intérêt collectif de la profession pharmaceutique (par exemple l'exercice illégal de la pharmacie) ; le Conseil national ou, selon les cas, les conseils centraux ou régionaux de l'Ordre donnent officiellement un avis sur de très nombreuses questions intéressant la pharmacie : projet de loi, de décret ou d'arrêté, ouverture d'un laboratoire d'analyses médicales, d'une pharmacie intérieure hospitalière, créations, transferts ou regroupements d'officine, etc.

Par ailleurs, de sa propre initiative, il mène de nombreuses actions volontaires au service de la profession pharmaceutique ou de la population. Il peut créer des oeuvres intéressant la profession pharmaceutique, ou les subventionner, par exemple l'Académie nationale de pharmacie (art. L 4233-4 du CSP).

L'Ordre est représenté au sein de nombreuses instances, commissions officielles du Ministère de la santé et autres agences nationales spécialisées dans le champ sanitaire : le Conseil Supérieur de la Pharmacie, la commission de contrôle de la publicité et du bon usage du médicament, la commission de la pharmacovigilance, la commission des stupéfiants et psychotropes, la commission nationale des études pharmaceutiques, la commission nationale de la pharmacopée, etc.

Le Conseil national de l'Ordre peut s'occuper sur le plan national de toutes les questions d'entraide et de solidarité professionnelles (sinistres, retraites des pharmaciens).

L'Ordre est réparti en 7 sections de A à H⁴³ :

- Section A : pharmaciens titulaires ou co-titulaires d'une officine de pharmacie ;
- Section B : pharmaciens de la branche "industrie et importation" ;
- Section C : pharmaciens de la branche "distribution en gros et exportation" ;
- Section D : pharmaciens adjoints, remplaçants ou gérants après décès des titulaires d'officines, les gérants et adjoints des pharmacies mutualistes ou minières, et les pharmaciens à autre exercice (distribution à domicile de gaz médicaux, humanitaire, organisme de Sécurité sociale) ;
- Section E : pharmaciens des départements et collectivités d'outre-mer (toutes activités) ;
- Section G : pharmaciens biologistes exerçant en laboratoires d'analyses de biologie médicale publics et privés ;

⁴³ Le Conseil central de la Section F est, depuis mars 2000, supprimé de l'organigramme de l'Ordre national des pharmaciens.

- Section H : pharmaciens qui exercent en établissements de santé ou assimilés (hôpitaux publics et privés, établissements de transfusion sanguine, SDIS, dispensaires antituberculeux, centres de planification ou d'éducation familiale, centres spécialisés de soins aux toxicomanes...) et des établissements médico-sociaux.

Sections	Effectifs
A - Officines	28 194
D - Salariés officines - mutualistes	16 156
E - Pharmaciens Outre-Mer	1 953
C - Pharmaciens de la distribution - Grossistes	1 511
G - Pharmaciens Biologistes	8 079 <i>dont 5 271 privé 2 515 public 293 autres</i>
H - Pharmaciens d'établissements de santé publics ou privés	4 947
B - Pharmaciens de l'Industrie	318

Tableau n° 7 : Effectifs des différentes sections

Source : Ordre National des Pharmaciens

Chacune de ces sections est gérée par un Conseil central. Une seule de ces sections a été organisée sur le mode régional, la Section A, celle des pharmaciens titulaires d'officine, seuls suffisamment nombreux pour justifier cette décentralisation à l'époque de la création de l'institution.

On relèvera que ne figurent pas et ne sont donc pas comptabilisés au sein de l'Ordre, les pharmaciens de la fonction publique, les enseignants-chercheurs, le corps des pharmaciens de l'Inspection de la Santé, les laboratoires de toxicologie de la police, des établissements nucléaires, de l'hygiène...

1.5.2.2. Le LEEM⁴⁴

Au sein de la filière industrielle, le LEEM est l'organe représentatif de l'ensemble de la profession qui regroupe les quelque 300 entreprises du médicament présentes en France⁴⁵. A ce titre, il participe, par des membres permanents, à l'échelon national, à diverses commissions officielles, ministérielles et interministérielles.

Le LEEM est également en relation avec d'autres organismes patronaux (MEDEF et Unions patronales) et professionnels (ordres, syndicats, associations régionales, etc.).

A l'échelon national, il adhère à la Fédération Française des Industries de Santé (FEFIS). Par ailleurs, à l'échelon international, le LEEM adhère à la Fédération Européenne d'Associations et d'Industries Pharmaceutiques (EFPIA) et à la Fédération Internationale des Industries du Médicament (FIIM). A ces divers titres, il entretient des relations étroites avec ses homologues des organisations

⁴⁴ www.LEEM.org

⁴⁵ Les entreprises représentées par le LEEM réalisent 98,7% de l'activité du médicament en France.

professionnelles pharmaceutiques étrangères et avec les grandes organisations internationales dans le domaine de la santé (OMS, ONUDI, etc.).

Parmi les autres missions des Entreprises du Médicament, figure également le respect de la déontologie des pratiques professionnelles.

Le LEEM est administré par un Conseil composé de 31 membres élus pour une durée de 4 ans. Si le Conseil le juge nécessaire, ce nombre peut être porté à 35. Le Conseil prend toute décision qui lui paraît utile dans l'intérêt général de la profession ou dans l'intérêt particulier de ses membres. Il exécute notamment l'ensemble des opérations et des actes décidés par l'Assemblée générale qui se réunit au moins une fois par an.

Il existe au sein du LEEM six grandes directions :

- Affaires économiques et relations institutionnelles ;
- Affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales ;
- Affaires sociales, de l'emploi et de la formation professionnelle ;
- Communication et partenariat ;
- Affaires européennes et internationales ;
- Juridique et fiscale.

Le LEEM dispose également un Secrétariat général chargé de la gestion des instances de la Présidence et de la Vice-présidence déléguée, auquel sont rattachés un directeur en charge des affaires publiques, un Département Information et documentation, un département informatique et des services généraux.

Il existe bon nombre d'autres organismes professionnels au sein de la filière chargés de représenter la profession concernée auprès des pouvoirs publics et des organismes institutionnels comme la **Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France**, l'**Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine**, le **Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs**, la **Fédération des Industries de la Parfumerie (y compris cosmétique)**, le **Syndicat Professionnel des Industriels sous-traitants de la Santé** (sous-traitance ou façonnage de produits de santé : médicaments, produits cosmétiques et/ou diététiques), **Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique...**

PARTIE II

LA FILIERE PHARMACEUTIQUE REGIONALE

Dans cette seconde de cette partie du rapport sera présenté et analysé l'ensemble des activités économiques repérées au sein de la filière pharmaceutique bas-normande pour ensuite consacrer, dans un second temps, un développement sur les formations et les activités de recherche en Basse-Normandie en lien avec le domaine du médicament et autres produits frontières.

2.1. LES ACTEURS ECONOMIQUES DE LA FILIERE BAS-NORMANDE

Dans cette section, sont analysés successivement les différents maillons de la filière pharmaceutique bas-normande. Voici le périmètre des activités observées ainsi que les codes de la Nomenclature d'Activité Française (NAF) correspondant :

L'industrie pharmaceutique est identifiée à partir de la NAF sous le code 244 lui même détaillé en trois sous catégories :

244 A - *Fabrication de produits pharmaceutiques de base* (production des principes actifs destinés à la fabrication de médicaments) ;

244 C - *Fabrication de médicaments* (production de spécialités pharmaceutiques) ;

244 D - *Fabrication d'autres produits pharmaceutiques* (production de médicament hors spécialités pharmaceutiques).

L'industrie connexe est repérée sous les codes NAF suivants :

245 C - *Fabrication de parfums et de produits pour la toilette* (cosmétique) ;

331 B - *Fabrication d'appareils médicochirurgicaux* (dispositifs médicaux) ;

158 T - *Fabrication d'aliments adaptés à l'enfant et diététiques* (compléments alimentaires et diététiques).

L'industrie chimique en lien avec la filière pharmaceutique : absence de code NAF spécifique.

L'industrie prestataire de services et sous-traitante pour la filière pharmaceutique.

- La recherche clinique ;
- Les fournisseurs d'équipement ;
- Les fournisseurs d'emballage-conditionnement ;
- Les imprimeurs de notice.

PAS DE CODES NAF SPECIFIQUES

La distribution de produits pharmaceutique : code NAF 514 N.

La dispensation des médicaments (officines de pharmacie) : code NAF 523A.

Les Laboratoires d'Analyses Médicales : code 851K

Toutefois, cette nomenclature est quelque peu approximative dans la mesure où le périmètre ainsi obtenu ne correspond pas toujours au champ de l'étude du CESR. De ce fait, un autre classement, en fonction de la nature réelle de la production, a été effectué. Cette démarche s'est appuyée sur des entretiens avec les responsables des entreprises installées en Basse-Normandie et l'exploitation d'un questionnaire à l'ensemble des établissements de la filière pharmaceutique bas-normande (voir annexe n° 3).

Enfin, notons la difficulté d'aboutir à une estimation de l'emploi induit par les activités de la filière pharmaceutique. Dans tous les cas, cette donnée ne constitue qu'une estimation grossière et non satisfaisante (mélange de sources, d'années, de méthode de calcul, de nature (officielle ou déclarative)...

Les grandes caractéristiques de l'emploi dans l'industrie pharmaceutique et connexes

D'un point de vue qualitatif, l'emploi dans l'industrie pharmaceutique et connexe apparaît de niveau supérieur à celui de l'industrie bas-normande dans son ensemble. Il est notamment plus stable, plus qualifié, plus rémunérateur et plus féminisé.

La stabilité de l'emploi peut être expliquée par un recours plus important du secteur à l'intérim.

Une approche détaillée concernant le secteur répertorié C3 par l'INSEE, à savoir "Pharmacie, parfumerie et entretien" dans la Nomenclature Economique de Synthèse (NES) 36 et donc plus large que notre champ d'étude⁴⁶ révèle quelques spécificités.

Ce secteur est, au sein de l'industrie, celui qui connaît la croissance la plus élevée au niveau de l'emploi.

Il est également caractérisé par une forte présence des femmes : elles sont majoritaires dans l'emploi (à hauteur de 54 % en 2005), à l'opposé du poids des femmes dans l'ensemble de l'industrie régionale (29 %). Nous avons en revanche pu précisément obtenir le taux d'emploi féminin pour les entreprises retenues dans notre champ d'étude et celui-ci apparaît conforme à ce résultat puisqu'il était de 56 % en 2004.

Un tel phénomène s'explique notamment par l'automatisation des procédés de production pharmaceutique. L'essentiel de l'effectif d'un site de production est employé au niveau des chaînes d'emballage et de conditionnement. A ce poste, les tâches physiques pénibles sont limitées, ce qui permet aux femmes de trouver pleinement leur place dans un établissement pharmaceutique.

⁴⁶ Seule approche possible pour exploiter le type d'information recherché.

	1995	2000	2004
Taux de féminisation	57 %	55 %	56 %

Tableau n° 8 : Un fort taux de féminisation dans la filière pharmaceutique et connexe

Source : INSEE DADS

Le léger recul du taux de féminisation de l'emploi observé peut être mis en perspective avec l'intensification des cadences dans cette industrie. Face à la concurrence, beaucoup d'établissements régionaux ont pour réponse une modification de l'organisation du travail. Le travail de nuit (3/8) ou de fin de semaine (5/8) est souvent une solution qui pénalise plus les femmes.

On observe également que la mobilité du personnel y est moindre que dans l'ensemble des autres secteurs : le taux de turn-over calculé sur le champ des grands établissements de plus de 50 salariés atteint 10,5 % en 2005 contre 13,3 % pour l'ensemble de l'industrie. La raison de cet écart tient au taux de sortie, inférieur de 5 points à celui de l'industrie (9,1 % contre 14,4 %). Cette analyse est à relier avec la relative bonne santé du secteur à la différence de bon nombre d'autres secteurs industriels dont les restructurations pèsent sur les sorties.

On notera que le taux d'embauche durable (recrutement direct en CDI ou transformation de CDD en CDI) est, lui aussi, plus favorable que celui de l'industrie tout entière: 70 % contre 42 %.

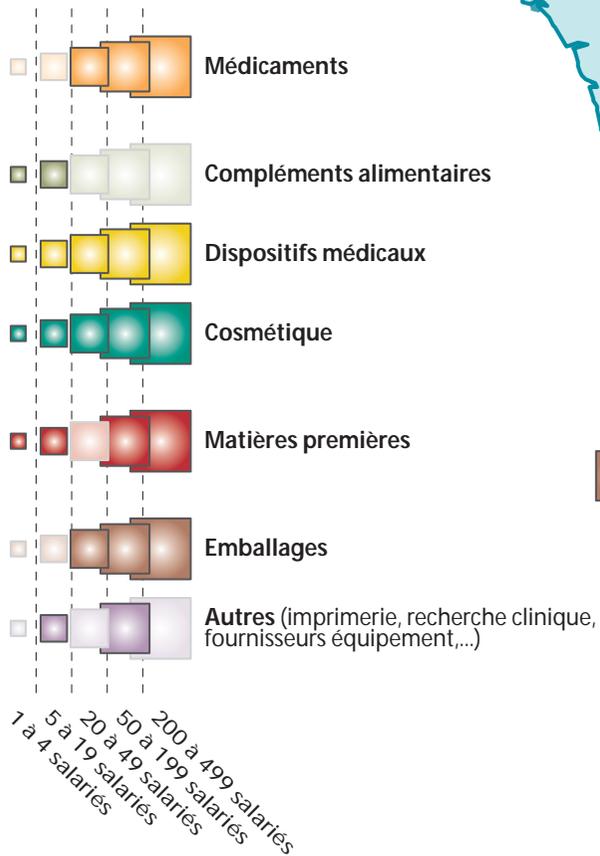
En revanche le secteur détient le record régional du recours à l'intérim avec un taux de 18 %, soit deux fois plus élevé que celui de l'industrie (9 %) et 4,5 fois plus que celui de l'ensemble des activités économiques (4 %). L'emploi intérimaire joue ainsi le rôle de variable d'ajustement aux fluctuations saisonnières de l'activité.

L'emploi dans l'industrie pharmaceutique (champ de notre étude) correspond aussi à un emploi plus qualifié que dans la moyenne de l'industrie bas-normande. En 1999, alors que dans l'industrie régionale 64 % de d'emploi correspond à un niveau minimal CAP (Certificat d'Aptitude Professionnelle), dans l'industrie pharmaceutique bas-normand cette part est de 72 %. En conséquence de ce recours à un personnel qualifié, la rémunération salariale moyenne par individu dans le secteur en 2005 est supérieure de 21 % à celle de l'industrie bas-normande dans son ensemble. En effet, avec une rémunération annuelle moyenne par salarié de 31 200 euros, le secteur est incontestablement l'un des plus rémunérateurs de l'industrie bas-normande⁴⁷. Il se situe même en 4^{ème} position derrière les secteurs de la fabrication d'appareils d'émission et de transmission (34 700 euros), la fabrication de composants électriques (33 000 euros) et la fabrication de matériel médico-chirurgical et orthopédie (31 400 euros).

⁴⁷ En 2005, avec une rémunération totale de 40 687 000 euros, l'industrie pharmaceutique se situe en 15^{ème} place des 52 secteurs les plus rémunérateurs de l'industrie bas-normande.

LA FILIÈRE PHARMACEUTIQUE EN BASSE-NORMANDIE 2007

SECTEURS D'ACTIVITÉS ET EFFECTIFS DES ÉTABLISSEMENTS



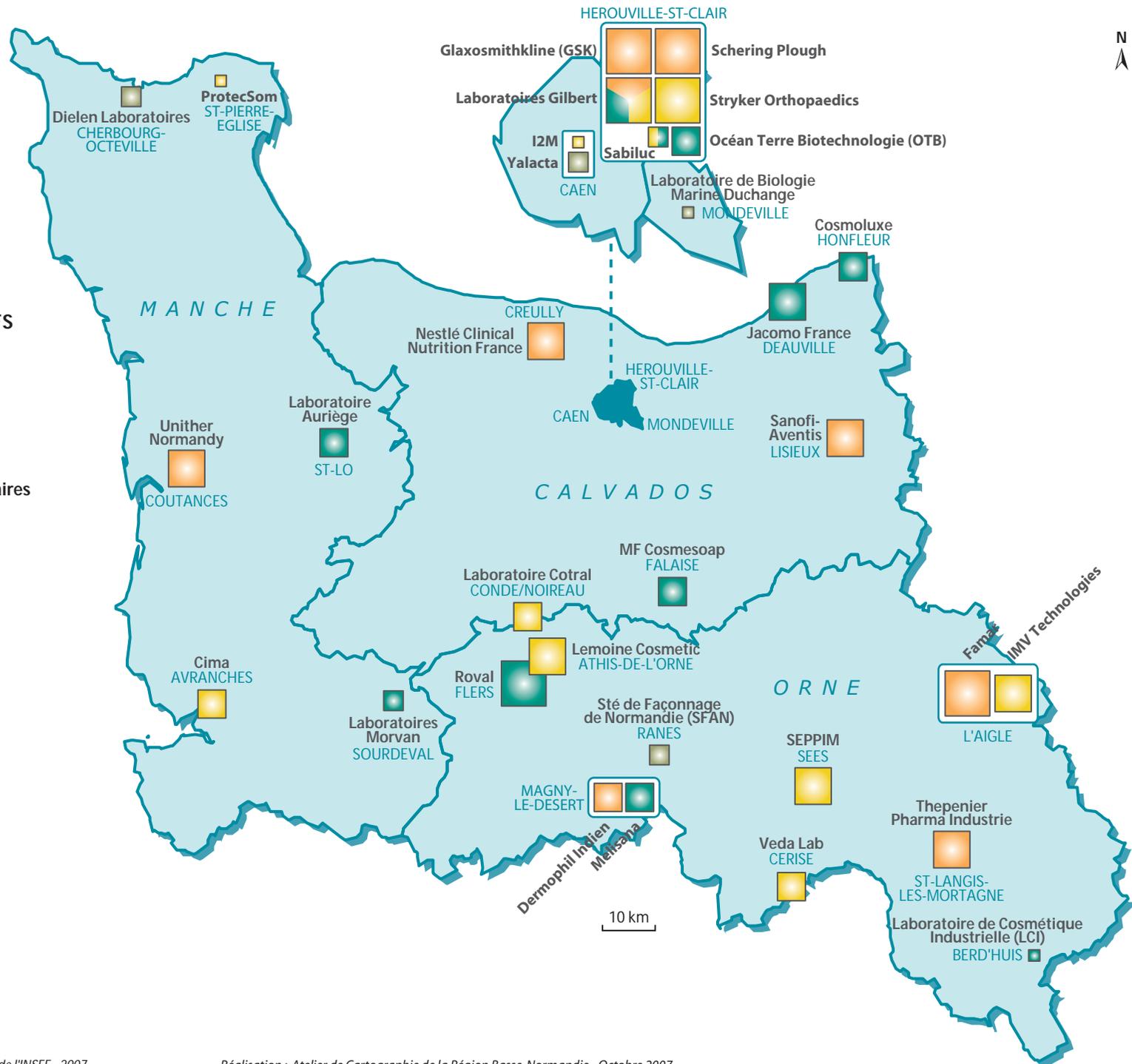
L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS "FRONTIÈRES"

2007

SECTEURS D'ACTIVITÉS ET EFFECTIFS DES ÉTABLISSEMENTS



1 à 4 salariés
5 à 19 salariés
20 à 49 salariés
50 à 199 salariés
200 à 499 salariés



2.1.1. L'industrie pharmaceutique

2.1.1.1. Un effectif salarié modeste mais dynamique

Selon l'UNEDIC, au 31 décembre 2005, l'industrie pharmaceutique (seul code NAF 244), en Basse-Normandie comptait 1 351 emplois⁴⁸. Avec un tel effectif salarié, la Basse-Normandie se positionnait au 14^{ème} rang national (sur 22 régions). Ce résultat de la Basse-Normandie est assez conforme au poids de la région.

Le secteur pharmaceutique représente 1,8 % et de l'effectif total de l'industrie régionale et 0,4 % de l'effectif salarié de l'économie régionale dans son ensemble. Avec une telle proportion, la Basse-Normandie se place en 10^{ème} position parmi les 22 régions françaises.

Certes modeste, ce secteur pèse néanmoins dans les bassins d'emplois sièges des entreprises les plus importantes de la filière au niveau régional.

L'impact de l'activité pharmaceutique sur l'économie régionale apparaît même sous-estimée dans la mesure où les visiteurs médicaux sont majoritairement rattachés aux sièges sociaux. Cette pratique augmente artificiellement les effectifs salariés de la région Ile-de-France (cf. carte de gauche ci-après) au détriment des régions provinciales. Cet écart statistique corrigé par le LEEM en dénombant les effectifs en fonction du code postal d'habitation, l'industrie pharmaceutique bas-normande comptabilise alors 2 337 emplois, en 2005.

L'industrie pharmaceutique bas-normande se révèle particulièrement dynamique puisque l'effectif salarié du secteur a augmenté de 41 % entre 2000 et 2004, soit un taux de croissance annuel moyen sur la période de plus de 7 %⁴⁹. Selon les données du LEEM, l'emploi pharmaceutique français sur cette période a connu un taux de croissance moyen de moins de 1 %. Il faut donc noter la très bonne performance de cette activité régionale sur ces dernières années.

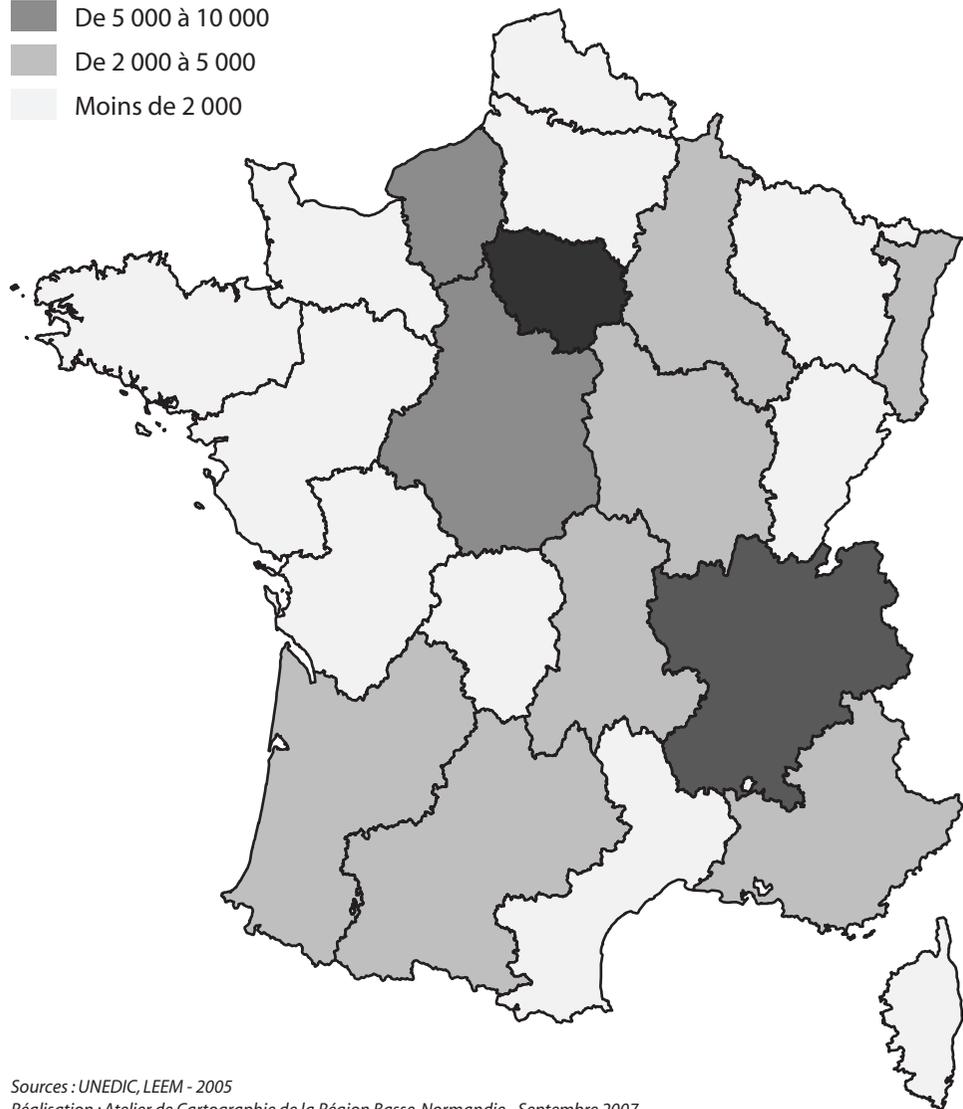
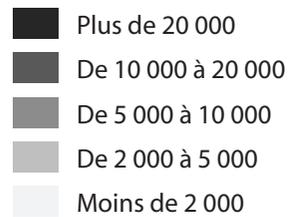
⁴⁸ A partir d'entretiens qualitatifs et d'un questionnaire adressé aux industriels, il semble que le volume d'emplois du secteur pharmaceutique (intérimaires compris) soit supérieur à 1 700 emplois au 1^{er} semestre 2007.

⁴⁹ A noter qu'entre 2000 et 2004, les effectifs de l'industrie bas-normande dans son ensemble (hors construction) ont baissé selon un taux annuel moyen de - 1,5 % (INSEE).

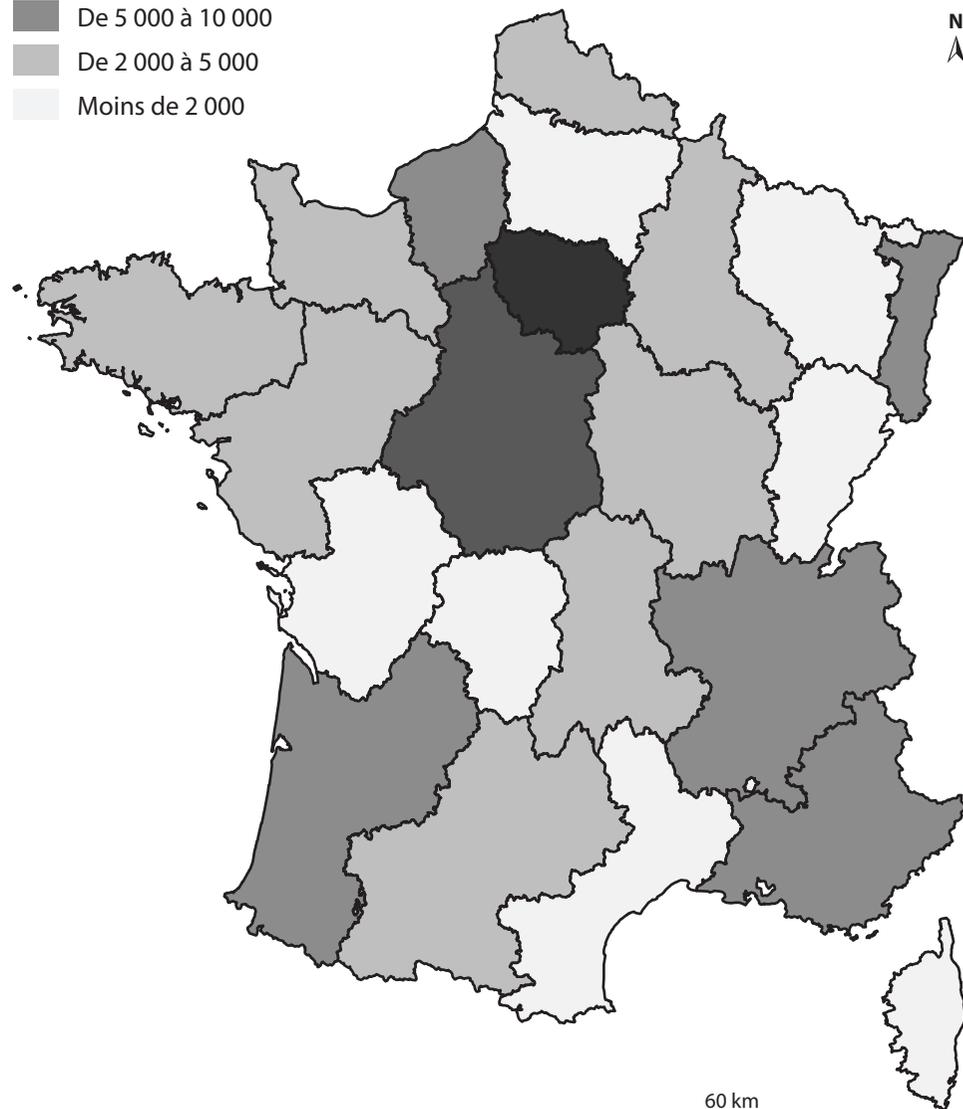
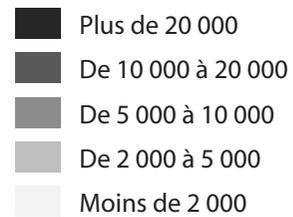
L'EMPLOI PHARMACEUTIQUE EN FRANCE

2005

EFFECTIFS PAR RÉGION
(UNEDIC - 31 décembre 2005)



EFFECTIFS PAR RÉGION
(LEEM - Enquête Emploi 2005)



2.1.1.2. Un appareil productif efficace

L'appareil productif bas-normand est caractérisé par une grande diversité d'acteurs sur son territoire. Sont implantés en Basse-Normandie aussi bien des établissements d'entreprises de niveau mondial que des sites d'entreprises d'envergure plutôt nationale ou régionale.

L'implantation de ces unités productives en région s'explique essentiellement par un phénomène de délocalisation des activités industrielles du bassin parisien après la seconde guerre mondiale. Suite à la création de ces établissements dans les années 60, très peu de nouveaux sites ont été créés. Sur les neuf unités pharmaceutiques bas-normandes sélectionnées par l'étude, la plupart ont été construites entre 1960 et 1967 et la plus ancienne, Dermophil Indien, date de 1946.

Depuis, le potentiel pharmaceutique bas-normand s'est renouvelé au fur et à mesure des rachats et cessations de site. Le développement en termes d'emplois du secteur tient donc à une augmentation de l'effectif moyen par établissement. En effet, alors qu'en 1995 on dénombre quatorze unités pharmaceutiques en Basse-Normandie, en 2005 elles ne sont plus que dix.

Afin de garder l'appareil productif efficace, cette industrie investit considérablement. En 2003⁵⁰, le secteur bas-normand a investi 27 millions d'euros, ce qui correspond à 5,8 % de l'investissement de l'industrie régionale. Avec une telle contribution, le secteur pharmaceutique occupe le rang de quatrième plus grand investisseur de l'industrie bas-normande derrière les grands domaines de l'économie régionale : l'équipement automobile (17,7 %), l'industrie laitière (7,7 %), et le matériel électrique (6,1 %).

Avec un chiffre de l'investissement par personne employée de 19 400 euros, le secteur occupe même la seconde place des secteurs les plus investisseurs de l'industrie bas-normande derrière l'industrie des produits de carrière (22 200 euros).

2.1.1.2.1. Présentation des établissements bas-normands

a) *Les établissements des grandes entreprises de niveau mondial*

Les établissements des grandes entreprises de niveau mondial⁵¹ sont au nombre de trois, tous situés dans le Calvados, deux dans la zone du CITIS à Hérouville-Saint-Clair, Schering-Plough et GlaxoSmithKline (GSK), et un à Lisieux, Aventis Intercontinental, filiale du groupe pharmaceutique Sanofi Aventis.

Ils représentent près de 900 emplois salariés, soit plus de la moitié de l'emploi pharmaceutique régional. Bien qu'étant tous des établissements de groupes à vocation mondiale, ils présentent chacun des spécificités du fait de la nature de leurs productions. Il convient ci-après de les présenter succinctement.

⁵⁰ Source SESSI-EAE.

⁵¹ Que l'on nomme dans le jargon du secteur les "Big Pharma".

Le site de production hérouvillais de **GlaxoSmithKline**, qui début 2007 emploie 200 personnes, fut créé en 1963 par les Laboratoires LAVRIL. L'établissement de 50 salariés à l'origine assure alors son développement grâce à ses compétences dans les formes liquides et pâteuses (pommades, sirops, solution, suspension, suppositoires...). A partir de 1969, le site connaît un grand nombre de rachats successifs qui conforte sa spécialisation "liquide". La tendance constante à la concentration du secteur conduit cette usine dans le giron du futur GSK en 1994. Il est intéressant de préciser que le rachat du site n'est pas le fruit d'une volonté de s'implanter en Basse-Normandie. Fin 2006, le groupe britannique a décidé de se séparer de cette unité dorénavant jugée non stratégique en raison de son catalogue de produits : avec une majorité de médicaments mûres. L'ancienneté de la gamme de médicaments fabriqués peut être symbolisée par la production du Synthol[®] dont l'AMM remonte à plus de 80 ans. Les produits fabriqués par le site sont destinés à l'exportation à hauteur de 85 %. L'établissement a été mis en vente début 2007 mais le repreneur de l'activité n'est, pour l'heure, pas connu.

L'usine **Schering-Plough** d'Hérouville Saint-Clair est l'un des premiers sites industriels européens de production pour le laboratoire pharmaceutique mondial. Le site fabrique, conditionne et distribue des formes pharmaceutiques dans ses trois unités de *process* : liquides et pâteux (crèmes, sirops, lotions), formes sèches (comprimés, sachets) et formes stériles (principes actifs, ampoules et seringues pré-remplies). Le tiers des productions est exporté vers les pays d'Europe, les pays d'Afrique, l'Argentine, le Japon, le Mexique et la Turquie. Ses clients sont les hôpitaux et les officines dans les domaines de la cancérologie, l'infectiologie, la dermatologie et l'allergologie. Au cours des trois dernières années l'effectif du site est passé de 280 à plus de 400 salariés. L'intégration de ses emplois a été réalisée, de concert avec une nouvelle organisation. En effet depuis novembre 2006, les services supports, viennent s'intégrer aux unités de production afin d'optimiser l'organisation, améliorer les processus et accroître la responsabilité de chacun. Actuellement, plusieurs programmes d'agrandissement sont en cours et notamment des nouveaux vestiaires et des bureaux en zone pharmaceutique pour une superficie totale de 1 400 mètres carrés.

Le site **Aventis Intercontinental** de Lisieux : L'établissement des laboratoires BOTTU à l'origine et actuellement intégré au groupe Sanofi-Aventis est un site dédié à la production du Doliprane[®]. Ce dernier est le médicament le plus vendu en France depuis plusieurs années. De ce fait, il est, dès 2003, la cible des restrictions budgétaires. Aventis⁵² avait alors accepté une baisse de 28 % du prix de la boîte standard⁵³. Ce site de production qui emploie 155 personnes en 2007 possède dorénavant une situation économique stable et prévisible. En effet, d'une part l'établissement est moins concerné par la concurrence (fidélité des consommateurs et absence de générique) et d'autre part, la production se situe sur une niche. Les débouchés du produit sont à 93 % français. En effet, le paracétamol est un principe actif dont la découverte remonte bien avant la mondialisation du marché pharmaceutique si bien que chaque pays possède son propre médicament antalgique auquel la demande est fidélisée. Néanmoins, le site continue d'être dynamique grâce au soutien d'un centre de développement qui lui permet de mettre

⁵² En 2003, la fusion Sanofi-Aventis n'avait pas eu lieu.

⁵³ Une baisse maximum de 36 % a été atteinte pour d'autres formes pharmaceutiques.

au point de nouvelles formes de Doliprane[®] : tel en 2005 le lancement du Doliprane[®] 1 000 mg en sachet ou en 2006 la mise sur le marché du DolirhumePro[®].

b) Les autres établissements pharmaceutiques

Les autres établissements pharmaceutiques identifiés comme appartenant à l'industrie du médicament sont au nombre de six en Basse-Normandie : Famar, Thépenier Pharma Industrie, Dermophil Indien, Unither-Normandy, les Laboratoires Gilbert et Nestlé Clinical Nutrition. Ces établissements emploient 865 salariés, soit 49 % de l'effectif sectoriel régional. Il convient de présenter brièvement l'activité de ces différents sites pharmaceutiques.

La création du site de **Famar** à L'Aigle dans l'Orne remonte à 1964. Rachetée en 1999 par Aventis, l'usine est revendue dès 2001 à l'entreprise Famar spécialiste de la sous-traitance pharmaceutique. Cet établissement qui compte aujourd'hui 217 emplois début 2007 est spécialisé dans la production à façon de moyennes séries de médicaments sous forme solide : gélules et comprimés. Le site dispose d'un centre de développement qui lui permet, grâce à un équipement spécifique, de développer des lots pilotes.

L'implantation de **Thépenier Pharma Industrie** à Saint-Langis-lès-Mortagne dans l'Orne date de 1964 suite à une délocalisation de la région parisienne des activités industrielles du Laboratoire Thépenier. En 2000, le site est racheté par le numéro deux japonais de la sous-traitance de produits de maquillage dans l'optique de développer cette activité en Europe. Cet établissement de plus de 100 emplois possède une technologie de production aussi bien liquide et pâteuse que poudreuse. Son activité de façonnier est à 65 % pharmaceutique (dont près d'un tiers de génériques), à 30 % cosmétique et 5 % maquillage.

Le site de production du laboratoire du **Dermophil Indien** est localisé depuis 1975 à Magny-le-Désert près de La Ferté-Macé dans l'Orne. Le laboratoire, créé à la fin de la seconde guerre mondiale (cf. encadré), emploie aujourd'hui 45 salariés sur un total de 90 salariés y compris les activités cosmétiques du site⁵⁴. Il fabrique pour lui-même aussi bien des médicaments (tubes pour les lèvres, crèmes pour les mains avec indications thérapeutiques) que des produits d'hygiène sous AMM⁵⁵ (lotions, shampoings) en qualité d'exploitant (marques ITEM des Laboratoires Gandhour et HEGOR). L'établissement fabrique également des gammes de produits entrant dans ce que l'on nomme les "dispositifs médicaux" comme les mouche-bébés qui font l'objet d'une AMM. Au total, six produits fabriqués dans l'établissement Dermophil Indien font l'objet d'une AMM. Par ailleurs, l'établissement a en charge la distribution des produits fabriqués sur place ou sur d'autres sites du groupe (Fuca, Hépatoum, autres cosmétiques...) auprès des grossistes répartiteurs (OCP, CERP) et hôpitaux. Il convient de noter que l'emploi de l'ensemble du site est féminin à hauteur d'environ 70 % (surtout activités de conditionnement).

⁵⁴ Il existe sur le site deux activités complètement dissociées. D'une part, Dermophil Indien fabrique des médicaments et cosmétiques pour les pharmacies et espaces santé. Il est fabricant, exploitant et distributeur. D'autre part, Melisana est une unité de cosmétique qui s'adresse à la grande distribution. L'unité produit également pour autrui. Dermophil Indien fabrique des produits revendus à Mélisana qui sont reconditionnés sous formes pâteuses et liquides sous la marque Maria-Galland Paris.

⁵⁵ Les shampoings anti-poux par exemple nécessitent une AMM.

Historique du laboratoire Dermophil Indien dans l'Orne

Après la Première Guerre Mondiale, Joseph UZAC, jeune pharmacien appelé sous les drapeaux est affecté aux soins des blessés de guerre par brûlures. Il met au point un produit soulageant les victimes combinant trois composants que sont le chloral (anesthésique), le silicate de phénol et le baume du Pérou. En 1919, de retour à Paris, l'apothicaire met au point une pâte épaisse sous la forme d'un stick pour le soin des mains (soin contre les gerçures). Ce produit est commercialisé pour la première fois en 1921.

En 1941-42, il se réfugie dans l'Orne à Couterne et fait la connaissance d'André HAMONIC pharmacien à La Ferté-Macé. Ils créent ensemble à la fin de la guerre la société du laboratoire du Dermophil Indien. A l'époque, des livraisons sont effectuées sur Paris. Joseph UZAC décède en 1948. Cette période jusqu'au début des années 60 va être marquée par l'industrialisation du produit (soin des mains et soin des lèvres). Les Jeux Olympiques de 1968 vont constituer un véritable challenge et nécessiter la recherche de partenaires. La Société FUCA qui appartient à une holding à capitaux suisses et allemands spécialisés dans les produits de droguerie va racheter Dermophil Indien. Aujourd'hui encore, ce sont les mêmes actionnaires. Monsieur GILLO est depuis lors le PDG de Dermophil Indien dont le siège et la fabrication se situent à la Ferté Macé mais dont les activités administratives et commerciales sont implantées à Nogent-sur-Marne.

Créés en 1904, les **Laboratoires Gilbert** dont l'établissement est situé depuis 1962 dans la zone industrielle du CITIS à Hérouville-Saint-Clair constituent, avec la société **Sabiluc**, le pôle pharmaceutique du **groupe BATTEUR** fabriquant et distribuant des spécialités pharmaceutiques et cosmétiques. Le chiffre d'affaires de l'établissement est réalisé à 50 % en produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux stériles⁵⁶ et à 50 % en produits cosmétiques. Le département façonnage dispose ainsi des sites de production du groupe pour proposer à d'autres laboratoires pharmaceutiques ou sociétés cosmétiques une large palette de fabrications et de conditionnements à façon. Les Laboratoires Gilbert sont également devenus la référence en milieu hospitalier pour les soins de la plaie. En effet, maîtrisant la technologie du conditionnement en unidose stérile, les Laboratoires Gilbert ont réussi à imposer leur concept "un patient, un geste, un soin". Avec une production de 350 millions de doses par an, l'entreprise détient même la place de 2^{ème} fabricant d'unidoses stériles en Europe. Le département hospitalier couvre de nombreux domaines : rinçage des plaies, antiseptie de la peau saine et de la peau lésée, produits galéniques. Les Laboratoires Gilbert proposent aux officines des produits de santé familiale organisés autour de cinq thématiques : les produits officinaux divisés, le monde de l'enfance (Physiolac, Luc & Léa, Dolodent, Avent...), la cosmétique (Laino, Neutrpharm...), le conseil (Feuille de Saule, Pharmadose, Parasidose...) et les produits de confort (Préface, Formes & Flammes...). Créé en 2003, le département Le Comptoir du Pharmacien de la société Sabiluc, s'est spécialisé dans l'aromathérapie Bio (Le Comptoir Aroma), les produits d'hygiène naturels (Le Comptoir du Bain) et plus récemment la cosmétique Bio avec la marque Naturelle d'Argan. Le pôle pharmaceutique du Groupe Batteur regroupe près de 480 collaborateurs et réalise un CA de 88,7 millions d'euros.

⁵⁶ Les unidoses stériles ne sont pas forcément considérées comme des médicaments. Par exemple, les unidoses de rinçage oculaire de possèdent pas de principe actif ; elles ne peuvent donc pas être considérées comme des médicaments.

Le site **Unither Pharmaceuticals** à Coutances dans la Manche a été acquis en 2002 à Sanofi-Synthélabo. Depuis, l'effectif du site est passé de 34 à la reprise à 75 aujourd'hui. L'établissement se positionne exclusivement comme façonnier pour l'industrie pharmaceutique. L'usine est spécialisée dans la fabrication d'unidoses stériles et propose à ses clients la production de lots pilotes. Le site de Coutances repose sur la production aux 2/3 de médicaments et au tiers restant de dispositifs médicaux. Les trois lignes de production actuelles concernent :

- les formes buvables (médicament biologique),
- les collyres (médicaments et dispositifs médicaux),
- les sérums physiologiques et d'autres médicaments (produits contre l'asthme par exemple).

55 % de la production est exportée dont plus d'un tiers notamment vers l'Italie. Le site fabrique pour le compte d'une filiale italienne de Sanofi Aventis un produit biologique (suspension de spores de bacilles) à l'effet stimulateur de la flore intestinale. Cette activité pour Sanofi représente 1/3 du chiffre d'affaires (90 à 100 millions de doses pour l'Italie). D'autres produits sont fabriqués à destination de marchés vers la Grande Bretagne, l'Espagne, les pays scandinaves. L'établissement a connu un développement de la production ces dernières années. Les capacités de production sont aujourd'hui saturées. Le marché des unidoses est très porteur et des investissements à venir sont programmés à hauteur de 4,5 à 5 millions d'euros. D'ici Septembre 2008 va notamment être créée une nouvelle ligne de production.

Le site de **Nestlé Clinical Nutrition France** localisé à Creully est la seule unité de production européenne du groupe Nestlé dans le domaine de la nutrition clinique orale et entérale⁵⁷ avec une production annuelle de 50 millions d'unités, repartis sur 3 lignes de conditionnement. L'un des produits, Renutryl, a le statut de médicament et dispose donc d'une AMM (Autorisation de Mise sur la Marché). L'établissement est ainsi classé dans le code NAF 244 C "Fabrication de médicaments".

Conformément à la stratégie du groupe Nestlé qui ambitionne de conforter son leadership sur le marché de la nutrition clinique comme l'illustre l'opération de rachat par Nestlé des activités "médical nutrition" du suisse Novartis fin 2006, le site calvadosien bénéficie d'importants financements pour rénover et agrandir les bâtiments actuels afin d'accueillir une nouvelle ligne de conditionnement.

En résumé, d'après les réponses des dirigeants d'établissements appartenant au cœur de la filière pharmaceutique, l'emploi total déclaré à cette occasion (y compris emploi intérimaire) est estimé à près de **1 700 salariés**.

2.1.1.2.2. Une industrie à forte composante façonnrière

La principale caractéristique de l'industrie pharmaceutique régionale est relative à sa forte composante façonnrière. En effet, cinq établissements pharmaceutiques

⁵⁷ Produits qui visent à lutter contre la dénutrition post-opératoire par l'apport de nutriments dans le tube digestif.

sur neuf exercent une activité de sous-traitance pharmaceutique. Il convient de présenter les conséquences d'une telle situation.

a) Le marché de la sous-traitance pharmaceutique

Tout d'abord, il faut préciser que, depuis le début des années 2000, le marché de la sous-traitance pharmaceutique est en pleine expansion (cf. partie I). En effet, les grandes entreprises de niveau international ont, rappelons-le, tendance de plus en plus à externaliser leur production non stratégique (motif de la vente du site de GSK à Hérouville-Saint-Clair). Le recours à la sous-traitance leur permet d'augmenter leur marge en faisant jouer la concurrence.

La prise d'importance des façonniers peut d'ailleurs être mise en parallèle avec leur organisation sous la forme d'un syndicat professionnel en juin 2005 : le SPIs⁵⁸ (Syndicat Professionnel des Industriels sous-traitant de la Santé). Selon le site Internet de ce syndicat, *"l'industrie de la sous-traitance pharmaceutique affiche [...] un taux de croissance annuelle de plus de 30 %"*. Il peut donc être pertinent de mettre en perspective les bonnes performances de l'industrie pharmaceutique régionale (+ 7 % de croissance annuelle moyenne de l'emploi sur 2000-2004 contre moins de 1 % nationalement) avec le développement depuis la fin des années 90 de la sous-traitance pharmaceutique.

Cependant, les experts s'attendent aux alentours de 2010 à un ralentissement du marché de la production à façon. Avec l'arrivée à maturité du secteur de la sous-traitance pharmaceutique, des restructurations pourraient être à envisager. Même si les façonniers en Basse-Normandie sont suffisamment armés pour faire face à cette menace, il faudra veiller à l'évolution de leur situation.

En résumé, la forte présence de sous-traitants pharmaceutiques au sein du secteur régional se révèle être plutôt une force du fait du bon dynamisme de ce marché sur la période récente. Néanmoins, cette caractéristique constitue à certains égards aussi une faiblesse car l'activité de production à façon est particulièrement fragile.

b) Une relative fragilité de l'activité de façonnier

La production à façon se caractérise néanmoins par une très grande fragilité car le volume d'activité d'un site dépend directement des décisions du commanditaire. Du jour au lendemain, sans l'avoir anticipé, un façonnier peut perdre une part significative de son travail. En 2006, un établissement pharmaceutique régional a ainsi perdu son principal client qui représentait 25 % de son chiffre d'affaires. Le site, après avoir envisagé le pire, se relève tout doucement.

Cette instabilité structurelle du marché de la sous-traitance explique également le recours massif du secteur pharmaceutique régional au travail intérimaire. En 2005, le travail intérimaire représente environ 18 % des effectifs régionaux du secteur contre à peine 6,1 % au plan national (chiffre issu de la Direction de l'Animation et de la Recherche des Etudes et des Statistiques). L'emploi intérimaire sert donc de variable d'ajustement aux fluctuations erratiques du volume d'activité des façonniers.

⁵⁸ Sur les 45 sites adhérents au SPIs, 4 sont situés en région : Famar, Thépenier Pharma Industrie, Unither Normandy et les Laboratoires Gilbert.

c) Des établissements concurrents

La forte composante façonnrière de l'industrie pharmaceutique régionale positionne les sites bas-normands comme concurrents. Ce constat doit néanmoins être nuancé dans la mesure où chaque établissement possède une position concurrentielle différente des autres sites bas-normands. En effet, si certains se différencient de la concurrence en se spécialisant sur la niche de la production à façon de petites séries (Thépenier, Dermophil Indien), d'autres restent sur le segment plus concurrentiel des moyennes séries (Unither Normandy, Famar et Laboratoires Gilbert).

Une différenciation des établissements peut être aussi opérée à partir des technologies maîtrisées par les différents sites industriels. Alors que certaines unités productives possèdent une technologie classique de type liquide, pâteuse, poudreuse ou solide (plusieurs à la fois aussi), d'autres détiennent un équipement qui procure un avantage concurrentiel : la technologie de production d'unidoses stériles. Deux établissements pharmaceutiques régionaux possèdent une telle technologie de production : Unither Normandy et les Laboratoires Gilbert. Il existe donc une concurrence frontale entre ces deux sites.

A ce propos, il faut noter la très bonne position bas-normande sur le secteur porteur de l'unidose stérile. En 2005, avec une production d'environ 500 millions d'unités, la Basse-Normandie est sans aucun doute la première région productrice d'unidoses au niveau français et au niveau européen.

Cette technologie est source d'avantage concurrentiel et, in fine, de bonnes performances car l'unidose stérile constitue une forme très appréciée des prescripteurs en raison de l'absence de conservateurs⁵⁹, mais aussi des utilisateurs pour son côté pratique en adéquation avec notre mode de vie nomade⁶⁰.

d) Une diversification de l'activité de l'industrie pharmaceutique régionale vers la cosmétique

Le dernier corollaire de la forte implantation de façonniers en région est relatif à l'importance de la diversification des activités de l'industrie pharmaceutique bas-normande. En effet, alors que les entreprises pharmaceutiques de niveau mondial craignent de brouiller leur image et leur crédibilité en mélangeant production pharmaceutique et cosmétique, les façonniers trouvent dans la fabrication cosmétique en revanche un moyen de diversifier leurs activités et leurs risques. D'un point de vue productif, il est aisé pour les sous-traitants pharmaceutiques de produire à façon des cosmétiques car il existe très peu de différences dans les savoir-faire⁶¹. Ainsi, Thépenier Pharma Industrie réalise un tiers de son chiffre d'affaires hors médicament, tout comme d'ailleurs Unither Normandy. Pour les Laboratoires Gilbert, ce taux atteint même 50 %. Quant à la marque Dermophil Indien, elle se situe aussi bien sur le marché pharmaceutique que cosmétique.

⁵⁹ Qui peuvent être responsables d'allergies dans le cas d'une exposition de long terme au chlorure de benzalkonium.

⁶⁰ L'unidose se glisse dans une trousse ou un sac à main ce qui, d'un point de vue pratique, est supérieur au flacon.

⁶¹ La majorité des différences se situe au niveau des contraintes sanitaires bien plus strictes pour la production pharmaceutique.

2.1.1.2.3. Une industrie exclusivement productive

Une autre caractéristique essentielle de l'industrie pharmaceutique régionale concerne sa nature exclusivement productive. Cette caractéristique ne constitue pas réellement une singularité bas-normande car l'industrie pharmaceutique française est essentiellement productive⁶². Néanmoins, il semble que le phénomène soit encore plus marqué en Basse-Normandie en raison de l'absence de centre de recherche pharmaceutique privé.

Cette donnée est essentielle pour la compréhension de la situation du secteur mais aussi de l'ensemble des acteurs de la filière. En effet, cette caractéristique structure le secteur et, plus globalement, les relations entre les différents maillons de la filière.

Néanmoins, il faut signaler la présence, au sein de certains établissements, de centres de développement ou tout du moins de formulation qui permettent la mise en forme de nouveaux médicaments ou l'adaptation d'un médicament à une nouvelle forme galénique. Les sites concernés par ce savoir-faire sont principalement : Aventis Intercontinental, Famar, Unither Normandy et les Laboratoire Gilbert. Pour les deux derniers, leur compétence en termes de développement de médicament est renforcée par la possession d'un équipement destiné aux petites quantités. Ils sont donc en mesure de proposer à leurs éventuels clients des lots pilotes pour montrer leur savoir-faire. Cependant, ce travail ne constitue pas une tâche significative, ni dans l'activité de ces sites, ni sur leur volume d'emploi.

Diplômes	Basse-Normandie		Reste de la France	
	effectif	%	effectif	%
Aucun diplôme	77	6,4	5 940	6,6
Certificat d'études primaires	154	12,8	5 957	6,6
BEPC, brevet d'études primaires, brevet des collèges	103	8,6	5 044	5,6
Certificat d'aptitudes professionnelles	122	10,2	10 758	12,0
Brevet d'études professionnelles	58	4,8	7 296	8,1
Baccalauréat général	90	7,5	6 551	7,3
Baccalauréat technologique ou professionnel, brevet professionnel ou de technicien, autre brevet, capacité en droit	107	8,9	9 561	10,6
Diplôme universitaire de 1 ^{er} cycle, BTS, DUT, diplôme des professions sociales ou de santé	279	23,3	20 108	22,4
Diplôme universitaire de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} cycle, diplôme d'ingénieur d'une grande école	208	17,4	18 538	20,6
Total	1 198	100,0	89 753	100,0

Tableau n° 9 : Un plus faible niveau de qualification de l'effectif salarié bas-normand dans le secteur pharmaceutique par rapport au plan national
Source : INSEE Recensement Général de la Population 1999

⁶² Rappelons que la France est le premier pays producteur de médicaments en Europe.

Cette absence de structure privée de recherche en région se traduit par un niveau de qualification de l'effectif bas-normand inférieur à celui national. En effet, en Basse-Normandie, les salariés ayant effectué des études supérieures longues ne représentent que 17,36 % des effectifs sectoriels alors que cette part dans le reste de la France est de 20,65 %. De plus, en région, les salariés de l'industrie pharmaceutique d'un niveau minimum Baccalauréat représentent 57,1 % contre 61 % pour le reste de la France.

En lien avec cette absence d'équipe de recherche privée en région, la production pharmaceutique bas-normande se révèle globalement peu innovante.

2.1.1.3. Une production mûre mais aux débouchés croissants

2.1.1.3.1. Une production mûre...

L'industrie pharmaceutique régionale est globalement en charge de la fabrication de produits matures⁶³ et donc peu innovants. Ainsi les productions en Basse-Normandie du Synthol (plus de 80 ans), du stick vert du Dermophil Indien (plus de 55 ans) et du Dolpirane (43 ans) symbolisent cette maturité. Bien évidemment, derrière ces quelques cas particuliers, la réalité est bien plus différenciée. L'explication du phénomène s'articule en deux étapes.

Tout d'abord, le caractère plutôt peu stratégique de certains établissements régionaux des grandes entreprises pharmaceutiques de niveau mondial (tel GSK) constitue le facteur explicatif principal de la maturité de leur production. En effet, la fabrication des nouveaux traitements issus de la recherche de l'entreprise est confiée aux établissements jugés stratégiques. De ce fait, le portefeuille de produits des unités peu stratégiques n'est que rarement actualisé et vieillit inexorablement, renforçant par là même le peu d'intérêt porté par l'entreprise à l'établissement.

Ce constat ne vaut cependant pas pour l'unité bas-normande de Schering Plough jugée stratégique par l'entreprise puisque le site produit, en partie, des médicaments innovants. Ces derniers représentent, rappelons-le, environ 25 % de la production de l'usine mais près de 75 % de sa valeur ajoutée.

Par ailleurs, pour les façonniers, leur activité de sous-traitant les cantonne à la production de médicaments matures ou de génériques, les grands groupes pharmaceutiques produisant en interne les médicaments stratégiques. La fabrication de génériques s'avère beaucoup moins créatrice de valeur ajoutée que la production d'un princeps. En effet, il a été indiqué dans la première partie du présent rapport que les génériques représentent en volume 50 % du marché mondial, contre seulement 15 % en valeur.

Il convient de préciser qu'en raison de la maturité des médicaments régionaux, ces derniers ne sont que faiblement destinés au marché français et, plus globalement, aux marchés occidentaux. Ainsi la production bas-normande est fortement exportée. Alors qu'en 2003, selon l'INSEE, 50 % des établissements

⁶³ Il faut avoir conscience qu'en moyenne 7 ans après sa mise sur le marché, un médicament devient généricable c'est-à-dire mature. La production pharmaceutique vieillit donc très rapidement.

pharmaceutiques français ont un taux d'exportation inférieur à 13,2 %, en Basse-Normandie, 50 % des sites régionaux ont un taux d'exportation supérieur à 54 %. En réalité, seul l'établissement Aventis Intercontinental possède un taux d'exportation inférieur à 13,2 %. La production pharmaceutique bas-normande n'est que relativement peu destinée à la consommation française.

La production pharmaceutique régionale apparaît donc peu créatrice de valeur ajoutée par rapport au standard national. Cependant, il ne fait aucun doute que la richesse générée par le secteur, en Basse-Normandie, est déterminante pour l'économie régionale.

2.1.1.3.2. ... mais aux débouchés croissants

Si d'une manière générale la production pharmaceutique régionale est vieillissante et peu innovante, celle-ci est néanmoins positionnée sur des segments de marché dynamiques⁶⁴ : le marché de la production à façon, le marché de l'unidose stérile et le marché des génériques.

En résumé, les caractéristiques principales de l'industrie pharmaceutique bas-normande concernent sa nature productive et façonnrière. Il est nécessaire de bien saisir cette réalité car un grand nombre d'enjeux, au niveau de la filière, trouvent leur racine dans la composante façonnrière du secteur pharmaceutique régional. Cette importante présence en Basse-Normandie d'établissements exerçant une activité de production à façon a plusieurs conséquences qui constituent aussi bien des faiblesses (fragilité de l'activité de façonnier, faible création de valeur ajoutée de la production...) que des forces (marché connaissant une croissance de 30 % annuelle...).

Il convient aussi de rappeler que l'emploi du secteur pharmaceutique bas-normand, a connu, entre 2000 et 2004, un taux de croissance annuel moyen de 7 %. Une telle performance constitue une réelle spécificité bas-normande car le secteur français, depuis 2000, connaît des difficultés. Ce bon résultat s'explique par deux éléments conjoncturels : l'externalisation croissante de la production des plus grandes entreprises pharmaceutiques qui bénéficie aux façonniers bas-normands et la réforme des systèmes de santé qui en favorisant les génériques nourrit l'activité productive des sites bas-normands. La bonne dynamique de l'emploi du secteur pharmaceutique régional apparaît alors artificielle et donc fragile.

2.1.2. L'industrie connexe à la filière pharmaceutique

Dans cette partie, conformément à la définition des activités connexes de la pharmacie présente dans le code communautaire relatif à l'usage des médicaments humains, le rapport examine le potentiel régional de l'industrie des compléments alimentaires, de l'industrie cosmétique ainsi que de l'industrie des dispositifs médicaux. Pour des raisons relatives à l'organisation du rapport, la présentation des établissements chimiques en lien avec la pharmacie est intégrée dans cette partie.

⁶⁴ C'est ce bon positionnement de la production pharmaceutique bas-normande qui explique le dynamisme de l'emploi sur la dernière période (+ 7 % de croissance annuelle moyenne entre 2000 et 2004).

En réalité, dans une logique de filière, l'industrie chimique constitue une activité amont de la pharmacie et non pas connexe.

2.1.2.1. Les compléments alimentaires

Forte de 470 kilomètres de littoral et d'une industrie agro-alimentaire puissante, la Basse-Normandie possède tous les éléments nécessaires au développement d'une industrie des compléments alimentaires et diététiques. Toutefois, cette activité régionale reste relativement modeste (une trentaine d'emplois au total) et il apparaît que la région valorise relativement peu pour cette activité ses ressources naturelles.

L'activité de production de compléments alimentaires est principalement recensée sous le code NAF 158 T "Fabrication d'aliments adaptés à l'enfant et diététiques". Cependant, ce dernier intègre le domaine des produits alimentaires destinés aux enfants (lait en poudre, petits pots...) plus éloigné de notre problématique. Utiliser un tel code NAF pour caractériser uniquement l'industrie des compléments alimentaires n'est donc pas judicieux. La présentation et l'analyse de cette activité reposent donc sur les réponses des industriels régionaux recueillies par questionnaire.

L'industrie des compléments alimentaires et diététiques ainsi repérée compte, en Basse-Normandie, quatre entreprises : La Société de FAçonnage de Normandie (SFAN), Dielen Laboratoires, le Laboratoire de Biologie Marine Duchange et la Compagnie Générale de Diététique. Il convient de les présenter succinctement.

La **Société de FAçonnage de Normandie** (SFAN) est une société ornaise créée dans les années 70 à Rânes, ayant comme activités principales la fabrication de produits vétérinaires liés à la reproduction animale et d'une gamme de nutrition et d'hygiène⁶⁵ (2/3 du chiffre d'affaires). Le reste de son activité -en développement- concerne le façonnage de compléments alimentaires pour la diététique humaine (phytothérapie, spécialités à base d'eau de mer...) pour le compte d'entreprises nationales voire régionales. Malgré son appartenance au code NAF 244 C "fabrication de médicaments", la société ne fabrique plus de médicaments. Elle emploie en 2007 une dizaine de salariés.

Dans le cadre du développement de son activité diététique et cosmétique, il convient de signaler qu'un projet de valorisation des algues récoltées à Grandcamp-Maisy et traitées par l'entreprise ISIMER⁶⁶ à Isigny-sur-mer n'a pu être mené à bien en raison de multiples problèmes liés notamment à la qualité des algues d'échouage et à la saisonnalité⁶⁷.

L'entreprise **Dielen Laboratoires**, implantée dans la zone Produimer de Tourlaville dans la manche, a été créée en 1978. Cette entreprise de cinq salariés

⁶⁵ Au milieu des années 90, la SFAN a été reprise par le groupe coopératif agricole GENES Diffusion.

⁶⁶ L'entreprise ISIMER appartient également au groupe GENES Diffusion. A propos du projet de valorisation des algues, voir n° 29 la revue ScienceTech d'avril 2004, www.basse-normandie.net/lettre/veille/avril-04/entreprise.html

⁶⁷ La valorisation des algues d'ISIMER est donc aujourd'hui destinée plutôt à une utilisation agronomique.

produit des compléments nutritionnels à base d'hydrolysat de poisson pour l'alimentation animale et humaine.

Le **Laboratoire de Biologie Marine Duchange** a été fondé en 1954 par le Professeur Duchange. Cette entreprise de quatre salariés, située dans l'agglomération caennaise, est spécialisée dans la production de compléments alimentaires d'origine marine.

La **Compagnie Générale de Diététique (YALACTA)**, entreprise de biotechnologies, conçoit, fabrique et conditionne des compléments alimentaires, nutraceutiques, alicaments vendus en pharmacie ou parapharmacie et notamment des produits phares comme **Stabilium®**, **Sano-Gastril®**, **Preventus®** et **Securil®** commercialisés dans de nombreux pays (52 % du chiffre d'affaires est réalisé à l'exportation). Créée en 1973 à Caen, elle emploie 12 personnes en 2007.

Enfin, bien que non étudiée dans le cadre de ce rapport, il convient de signaler au sein de la coopérative d'Isigny Sainte-Mère, **SODILAC**, l'unité de fabrication de produits infantiles et diététiques : poudres de laits infantiles 1er et 2ème âge, laits de croissance laits dé lactosés et pré-acidifiés, laits pour femmes enceintes et seniors.

A partir de cette présentation des différents établissements, l'industrie bas-normande des compléments alimentaires apparaît assez homogène (date de création, faibles effectifs, produits proches...). Malgré la position bas-normande dans le secteur agro-alimentaire, le potentiel régional en la matière s'avère relativement faible (effectif de **21 personnes**). Aujourd'hui ces entreprises semblent avoir atteint un stade de développement difficilement franchissable en raison de leur difficulté à distribuer à grande échelle leurs produits.

Ces structures ne valorisent en outre pas les ressources naturelles bas-normandes. Ainsi, les poissons utilisés comme matière première par Dielen Laboratoires proviennent du port de Lorient (pour des raisons avancées de qualité). Quant au laboratoire Duchange, il fait appel à de l'ADN de saumon sauvage en provenance du Japon (pour des raisons de compétences).

Il faut signaler toutefois que, jusqu'en 2006, le développement de cette activité en France a fortement été limité par la législation⁶⁸. La création et la gestion d'entreprises dans le domaine étaient donc problématiques, et ce, malgré des produits innovants. Ainsi, la start-up cherbourgeoise Sea Oil, qui parvenait à obtenir à partir d'un procédé breveté de l'huile de poisson soluble sans goût ni odeur, n'a pas pu dépasser le stade de projet.

2.1.2.2. L'industrie cosmétique en Basse-Normandie

Le savoir-faire français dans le secteur de la cosmétique et du parfum n'est plus à démontrer. Forte de cette reconnaissance internationale du "made in France" pour

⁶⁸ La France, depuis la fin des années 1990, a été condamnée à plusieurs reprises par la Commission Européenne pour avoir entravé la consommation des compléments alimentaires. Le 6 mars 2006, six mois après la dernière condamnation, la France cède et reprend le décret européen relatif aux compléments alimentaires (<http://www.lanutrition.fr>, site visité le 30 mai 2007).

ses produits, l'industrie nationale des cosmétiques et du parfum enregistré, en 2006, sa 40^{ème} année de croissance consécutive.

Pour des raisons de commodités, il est utilisé dans la suite du rapport le terme "cosmétique" pour évoquer l'activité correspondant principalement au code NAF 245 C : fabrication de parfums et de produits pour la toilette bien que l'étude du CESR n'ait pas, rappelons-le, fondé son approche sur les codes NAF souvent très décalés par rapport à la nature réelle de la production industrielle.

La répartition géographique de l'effectif salarié fait apparaître une très forte concentration des emplois dans la région parisienne qu'il faut expliquer par la présence des sièges sociaux des grands groupes français de la cosmétique. En effet, près de la moitié de l'effectif salarié est située en région francilienne. Cette dernière irradie aussi certaines régions alentours notamment le Centre qui dispose sur son territoire du pôle de compétitivité "Cosmetic Valley"⁶⁹.

Comparativement à cette dernière, l'industrie bas-normande avec 583 emplois en 2004 selon les statistiques de l'INSEE apparaît très modeste. En effet, les effectifs salariés de ce secteur en région représentent moins de 1,6 % des effectifs nationaux.

Néanmoins, l'activité régionale apparaît largement sous-estimée par une approche sectorielle⁷⁰ du fait que la production de cosmétiques réalisée par l'industrie pharmaceutique n'est pas prise en compte sur la carte de France ici illustrée ainsi que dans le tableau des données INSEE.

L'enquête réalisée par le CESR avec les 9 entreprises sélectionnées révèle pour sa part au total plus de 590 emplois salariés (y compris intérimaires) à la mi-2007.

Territoires	1995		2000		2004	
	Effectifs	Ets.	Effectifs	Ets.	Effectifs	Ets.
Calvados	279	4	s	4	s	5
Manche	s	2	s	2	s	2
Orne	458	7	416	8	371	5
Basse-normandie	807	13	743	14	583	12
France	41 923	1 007	47 326	996	47 394	1 043

s : secret statistique

Tableau n° 10 : Un recul de l'effectif salarié ainsi que du nombre d'établissements appartenant au code 245 C- Fabrication de parfums et de produits pour la toilette en Basse-Normandie

Source : INSEE, DADS

Les statistiques fournies par l'INSEE concernant la Fabrication de parfums et de produits pour la toilette, champ beaucoup plus large que celui de la présente étude, révèlent qu'entre 1995 et 2004, les établissements concernés ont perdu 28 % de leurs effectifs, soit une baisse annuelle moyenne sur la période de 3,2 %. Ce recul de l'emploi régional dans ce secteur n'est pas conforme à la tendance observée au

⁶⁹ On appelle ainsi la zone entre Chartres, Evreux, Orléans et Tours sur laquelle plus de 200 entreprises de la filière cosmétique emploient près de 16 000 salariés.

⁷⁰ Seule une approche par branche permettrait de rendre compte du réel poids bas-normand en la matière.

plan national puisque, entre 1995 et 2004, en France, les effectifs salariés ont augmenté de 13 % (soit une augmentation annuelle moyenne de 1,23 %). Malgré la diminution des effectifs régionaux, il faut noter en revanche une certaine stabilité du nombre d'établissements.

Le nombre d'établissements par départements apparaît plutôt stable sauf pour l'Orne qui, entre 1995 et 2004, perd 2 sites (c'est-à-dire près d'un tiers de ses unités). Pourtant, sur la même période, l'Orne renforce sa position sur cette activité régionale. En effet, entre 1995 et 2004, la part des effectifs ornaïses est passée de 57 % à 64 %. Cette tendance n'est pas conforme à la situation nationale sur la même période puisque, au plan français, le secteur poursuit sa croissance. Deux éléments doivent être avancés dans l'analyse des facteurs explicatifs.

Premièrement, l'absence en Basse-Normandie d'établissements de grands groupes français du secteur constitue sans aucun doute l'une des faiblesses de l'industrie cosmétique régionale. En effet, la bonne performance de cette activité au plan national est portée essentiellement par les dynamiques des groupes français de renommée internationale (comme L'Oréal). Pour les acteurs moins reconnus, le secteur est de plus en plus concurrentiel en raison de l'explosion du nombre de marques de produits cosmétiques. Les acteurs régionaux, du fait d'une faible différenciation⁷¹ de leur production, subissent de plein fouet le développement de l'offre de produits concurrents. La sélection réalisée par le CESR montre toutefois l'existence en Basse-Normandie d'entreprises dynamiques dans le secteur des cosmétiques.

Cependant, dissocier l'activité cosmétique des établissements des activités pharmaceutiques n'est pas chose aisée dans la mesure où ces productions sont très souvent liées.

Malgré le peu d'implications et de réponses à l'enquête des établissements présents en Basse-Normandie, on relèvera parmi les réponses obtenues que **Roval** est l'entreprise la plus importante dans ce secteur en Basse-Normandie. Les deux établissements situés dans l'Orne sont spécialisés dans les produits d'hygiène corporelle, les soins capillaires et la parfumerie.

Mélisana localisée à Magny-le-Désert appartient au même actionnaire que Dermophil Indien. En fait, il existe sur le même site deux activités complètement dissociées : d'une part, Dermophil Indien qui fabrique des médicaments mais aussi des cosmétiques pour les pharmacies et espaces santé et Mélisana est une unité de cosmétique qui s'adresse à la grande distribution. Dermophil Indien fabrique des produits revendus à Mélisana qui sont reconditionnés sous formes pâteuses et liquides sous la marque Maria-Galland Paris.

Le **Groupe Bateau**, spécialiste centenaire de l'officine, a depuis plusieurs années développé, en parallèle de son activité pharmaceutique, un véritable savoir-faire cosmétique. En un peu plus de dix ans, plusieurs marques et activités liées au soin, au bien-être et à la beauté, ont ainsi été achetées ou ont vu le jour au sein du

⁷¹ Une faible différenciation des produits signifie que les consommateurs perçoivent ces derniers comme similaires (ils ne se différencient pas). A prix identiques, les consommateurs sont indifférents à consommer l'un ou l'autre. La concurrence s'exerce donc en prix, ce qui réduit la marge des producteurs.

groupe. Avec toutes ces marques, regroupées en 2006 sous le pôle cosmétique **Océan Terre Biotechnologie** (OTB), le Groupe Bateur affiche clairement sa position d'acteur incontournable dans le secteur de la beauté et du bien-être.

OTB, aujourd'hui dirigé par Anne-Sophie BATTEUR, réalise un chiffre d'affaires de 12,8 millions d'euros et regroupe près de 160 collaborateurs répartis dans diverses activités. Ainsi, depuis la formulation en R&D jusqu'à la production au sein de son usine située en Bretagne et certifiée Ecocert en 2004, OTB offre une large palette de produits aux vertus diverses : spécialiste de la cosmétique marine (Algotherm, Beauté Océane, Esthetic Concept, Ocean for Men, Spa Aquatique), créateur d'un concept de produits de soins et de senteurs avec la marque Autrepart et ses boutiques Autrepart Nature ou encore récemment acteur de la cosmétique naturelle avec le lancement des gammes certifiées Ecocert Naturelle d'Argan et Traditions d'Orient... Près de 10 marques d'OTB sont ainsi distribuées en France et à l'international (notamment une filiale en Asie) via différents réseaux de distribution (institut, thalasso & spa, boutiques, vente directe, grande distribution).

D'autres activités transverses non retenues dans la présente étude sont également reliées au savoir-faire cosmétique d'OTB. Par exemple, la Thalasso-Spa by Algotherm de Deauville, rachetée en 1998 par le groupe, qui est aujourd'hui à la fois vitrine du savoir-faire cosmétique d'OTB, Centre de Formation International et Centre Technique de validation des soins professionnels Algotherm. Egalement, la société Spa by Algotherm propose un service unique et haut de gamme aux professionnels du spa et de la thalasso (de la conception architecturale, au recrutement du personnel jusqu'à la formation et à l'exploitation du centre) et dont le plus bel emblème est la création et la gestion du Deep Ocean Spa by Algotherm de Bora Bora, première Thalasso Spa du Pacifique. Enfin, Hygéna profite des outils industriels performants du groupe pour offrir un large catalogue de fabrications à façon de savons ou de formulations cosmétiques et d'hygiène.

Citons enfin l'entreprise de fabrication de produits cosmétiques **Cosmoluxe** à Honfleur.

On relèvera que certains industriels régionaux ont fait part, dans leurs réponses au questionnaire exploité par le CESR, des difficultés qu'ils éprouvent à distribuer leurs produits.

Deux cas de figure ont été évoqués : soit ils ne parviennent pas à convaincre les distributeurs du potentiel commercial de leurs produits et doivent se contenter de vendre leurs produits sur Internet, soit ils réussissent à être distribués dans un réseau de grandes surfaces avec le souci néanmoins de réaliser des marges très restreintes.

Les problèmes de distribution que rencontrent les acteurs locaux du secteur sont à mettre en relation avec leur taille relativement modeste qui ne leur permet, ni de distribuer par eux même de façon optimale leur production, ni de négocier avec les grandes surfaces des accords satisfaisants.

Voici la liste - probablement non exhaustive faute, souvent, de réponses de la part des responsables d'entreprises - des établissements cosmétiques recensés par le CESR :

Nom de l'établissement	Eff.	Dpt.	Commune	Activité
LABORATOIRE AURIEGE DE COSMETOLOGIE (LASCO)	20 à 49	50	Saint-Lô	Fabrication de la gamme complète de la marque Auriège (soins du visage, maquillages, solaires, soins du corps...)
COSMOLUXE	20 à 49	14	Honfleur	Fabrication et conditionnement de parfums destinés à 99 % à l'export
JACOMO FRANCE	50 à 99	14	Deauville	Fabrication de parfums de la marque de luxe Jacomo
LABORATOIRE DE COSMETIQUE INDUSTRIELLE (LCI)	1 à 5	61	Berd'huis	Fabrication de produits pour les soins du corps (principalement cire pour épilation)
LABORATOIRES MORVAN	6 à 19	50	Sourdeval	Fabrication de shampoings et gels douches, produits autobronzants, stick à lèvres...
MELISANA	20 à 49	61	Magny-le-Désert	Fabrication de soins pour le visage : démaquillants, masques apaisants...
MF COSMESOAP	20 à 49	14	Falaise	Fabrication de savons, de cosmétiques et autres produits d'hygiène
OCEAN TERRE BIOTECHNOLOGIE	20 à 49	14	Hérouville-Saint-Clair	Fabrication de cosmétiques
ROVAL (2 établissements)	250 à 499	61	Flers	Fabrication d'une gamme complète de produits d'hygiène corporelle et capillaire et de parfums
Effectifs totaux d'après questionnaire	593			

Tableau n° 11 : Localisation et activité des établissements bas-normands de l'industrie cosmétique, au 1^{er} semestre 2007

Source : Enquête du CESR

2.1.2.3. L'Industrie des dispositifs médicaux

Le dispositif médical correspond à tout *"instrument, appareil, équipement, matière, produit, [...] destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme [...]"* conformément au Code de la Santé Publique.

L'industrie des dispositifs médicaux se regroupe principalement dans le code NAF 331 B. Ce dernier constitue un véritable "fourre-tout" dans lequel des activités hétérogènes cohabitent : la fabrication de matelas gonflables médico-chirurgicaux, la fabrication de matériel de bronzage, la fabrication de dents artificielles, la fabrication d'appareils de massage, la fabrication de mobilier médico-chirurgical : fauteuils de dentiste, tables d'opération, lits à mécanismes, etc.

La présente étude du CESR ne correspond pas à la filière santé dans sa totalité. Associer la totalité de ces différentes activités à la problématique du rapport n'était donc pas envisageable. L'analyse de l'industrie des dispositifs médicaux ne peut donc être raisonnablement réalisée à partir d'une approche par code NAF.

Afin de respecter l'esprit initial de ce rapport, le CESR a sélectionné neuf entreprises repérées comme fabricants de dispositifs médicaux et dont les attentes ont été recueillies par questionnaire.

Nom de l'établissement	Eff.	Dpt	Commune	Activité
CIMA ALTITUDE	20 à 49	50	Avranches	Fabrication de divers appareils médico-chirurgicaux destinés essentiellement à l'hôpital
I2M	1 à 5	14	Caen	Fabrication d'appareils de ionophorèse pour lutter contre la transpiration excessive
IMV TECHNOLOGIES	100 à 199	61	L'Aigle	Fabrication de matériels et de techniques liés à l'insémination artificielle et au transfert embryonnaire
LABORATOIRE COTRAL	20 à 49	14	Condé-sur- Noireau	Fabrication, éventuellement sur mesure, de protections auditives contre le bruit
LEMOINE SA	100 à 199	61	Athis-de-l'Orne	Fabrication de boîtes de bâtonnets ouatés
PROTECSOM	1 à 5	50	Saint-Pierre- Eglise	Fabrication de solutions innovantes dans la protection contre les allergies
SEPPIM	50 à 99	61	Sées	Conception, production, contrôle et commercialisation de réactifs de chimie clinique destinés aux laboratoires d'analyses de biologie
STRYKER ORTHOPAEDICS	200 à 299	14	Hérouville- Saint-Clair	Fabrication de prothèses de hanche
VEDA LAB	20 à 49	61	Cerisé	Conception et fabrication de tests immuno-diagnostiques rapides
Effectifs totaux d'après questionnaire	795			

**Tableau n° 12 : Localisation et activité des établissements retenus
dans l'industrie bas-normande des dispositifs médicaux, au 1^{er} semestre 2007**

Source : Enquête du CESR

La **Société d'Etudes et de Promotion de Produits Industriels (SEPPIM)**, située à Sées dans l'Orne, fabrique principalement des réactifs de diagnostics pour laboratoires qu'elle commercialise via des distributeurs. Cette activité, qui représente 62 % du chiffre d'affaires du site, en 2005, constitue son réel savoir-faire. Le reste de ses revenus est généré par des transferts de technologie, par la vente de matériel et par une activité de négoce, c'est-à-dire de commercialisation de réactifs achetés à d'autres. Ce site de fabrication emploie 55 salariés et exporte 92 % de sa production dans 90 pays.

L'entreprise alençonnaise **Veda Lab**, aujourd'hui l'une des entreprises leaders mondial dans la conception et la production de tests immuno-diagnostiques rapides, a été créée en 1991 par MM. DONATI et STANKOV. Cette entreprise de 45 salariés fabrique plus de 70 produits différents, dont plusieurs sont leaders ou constituent des premières mondiales. La capacité d'innovation de la structure est au coeur de sa réussite. Elle lui permet notamment de tirer son épingle du jeu sur un marché mondial dominé par les multinationales et la production chinoise à bas coût. Pour preuve, en 2007, après trois années de développement, Veda Lab met sur le marché un lecteur de tests immunologiques rapide et fiable, capable de quantifier les

résultats. Le développement futur de l'entreprise est fortement dépendant de sa capacité à passer des accords avec des distributeurs puissants car Veda Lab ne réalise pas la commercialisation en propre de ses produits. Toutefois, la société contactée regrette de ne pas être associée aux grands programmes de dépistages conduits tant au niveau national qu'au niveau régional essentiellement par les Conseils Généraux.

L'entreprise **IMV Technologies** qui emploie 199 salariés fait partie des leaders mondiaux dans le domaine des biotechnologies de la reproduction animale. Déjà, à sa création en 1963, IMV Technologies était pionnier dans l'insémination artificielle en France grâce notamment à la mise au point de la "paillette" qui permet le stockage du sperme de taureau à - 196° C. Dès 1969, la technologie développée par IMV Technologies s'impose comme standard mondial. Depuis cette reconnaissance de son savoir-faire, l'entreprise adapte sa technologie à d'autres espèces et même à l'homme via sa filiale ornaise **Cryo Bio System**. Dans le même temps, l'entreprise s'engage dans une stratégie de développement à l'international qui s'appuie sur la création de filiales étrangères en Amérique, Italie et Inde.

L'établissement hérouvillais de l'entreprise américaine **Stryker Corporation**, l'un des leaders mondiaux du marché de l'orthopédie et l'une des plus importantes sociétés de dispositifs médicaux (anciennement Benoist Girard), produit exclusivement des prothèses de hanche à destination du marché européen à un rythme variant entre 80 000 et 90 000 unités par an. Cet établissement de 290 personnes dispose d'un centre local de R&D. La situation du site, bien qu'encore favorable, tend à se détériorer d'une part sous la concurrence des produits chinois à bas prix et d'autre part suite à la réforme de la Tarification A l'Activité (T2A) du financement des hôpitaux qui instaure une nouvelle répartition des budgets entre les établissements de santé. Ces deux phénomènes dégradent la situation de l'établissement calvadosien et pourraient aboutir à moyen terme à une diminution de l'effort de R&D du site. Par ailleurs, dans ce type d'activité, le risque de délocalisation de la production est réel.

D'autres établissements ont été identifiés et sont susceptibles d'être évoqués à l'occasion de notre étude bien qu'ils se situent à la marge de la filière pharmaceutique⁷² comme l'entreprise **CIMA Altitude** située à Avranches et spécialisée dans la fabrication de matériels médicaux (chariots hospitaliers, soulève-malades, fauteuils...). On notera que cette entreprise a repris l'activité de l'entreprise PIERSON leader du fauteuil médical située près de Condé-sur-Noireau (non contacté dans le cadre de la présente étude) et qui compte une cinquantaine de salariés.

Citons également l'entreprise **Protec'Som** localisée à Saint-Pierre-Eglise spécialisée dans la recherche et la production de solutions innovantes dans la protection contre les allergies et notamment des housses anti-acariens. Grâce à sa politique de partenariat avec différents organismes publics et privés (services hospitaliers, industriels, collectivités territoriales...), et à ses investissements dans la recherche, ProtecSom SAS a déposé quatre brevets d'invention en quatre ans et a mis sur le marché trois gammes de produits innovants. L'entreprise exporte ses

⁷² L'étude ne porte pas, rappelons-le, sur l'industrie de la santé en Basse-Normandie.

produits dans de nombreux pays, principalement dans l'Europe Unie, mais aussi en Europe de l'Est, en Asie et en Amérique du Nord.

En résumé, il convient d'insister sur la présence en région de quelques unités productives dans le secteur des dispositifs médicaux qui, chacune dans leur domaine, font preuve d'un effort d'innovation. D'autres entreprises non étudiées dans ce rapport auraient probablement pu être intégrées dans la réflexion avec toutefois un risque certain de dilution du sujet⁷³.

2.1.2.4. L'industrie pourvoyeuse de matières premières à la filière pharmaceutique et à ses activités connexes

Dans ce chapitre, ont été rassemblées les entreprises qui approvisionnent en matière première les industries pharmaceutiques et connexes. Il s'agit principalement d'une part de l'industrie chimique et d'autre part des transformateurs de produits naturels.

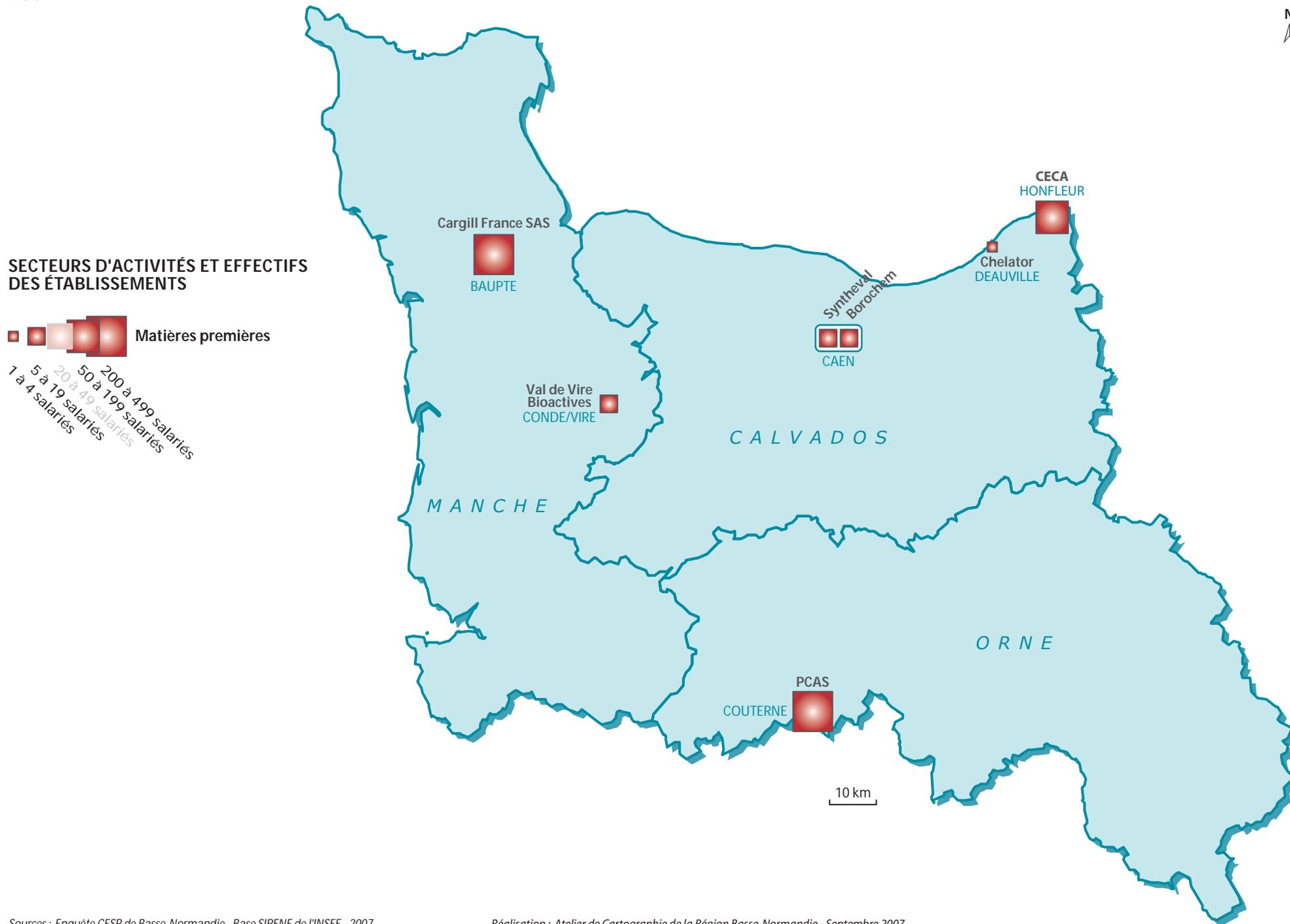
L'industrie fournisseuse de matières premières pour l'industrie pharmaceutique ou cosmétique n'opère pas sous un code NAF spécifique. De ce fait, l'analyse de ce secteur s'appuie donc sur un travail d'enquêtes. A défaut de pouvoir réaliser une étude approfondie de cette activité régionale, une présentation descriptive du potentiel bas-normand est effectuée. Il faut aussi signaler que l'effectif salarié de chaque établissement ne peut être comptabilisé dans le volume d'emplois induits par la filière pharmaceutique. En effet, certains des établissements étudiés ne travaillent pas exclusivement pour la filière pharmaceutique ou cosmétique mais aussi pour d'autres secteurs comme l'industrie agroalimentaire par exemple.

Au sein de l'industrie pourvoyeuse de matières premières, il est possible de distinguer les établissements dont le savoir-faire consiste à extraire d'un produit naturel des composants valorisables et les établissements qui réalisent des opérations de synthèse chimique⁷⁴. Il est important de préciser que le découpage opéré entre les établissements chimiques ne correspond pas à un classement officiel mais relève davantage d'un souci de clarté.

⁷³ Par ailleurs, certaines entreprises ne se sentant pas concernées par la réflexion ont refusé d'être approchée dans le cadre de nos enquêtes.

⁷⁴ Une synthèse chimique est un enchaînement de réactions chimiques qui vise l'obtention d'un ou de plusieurs produits finaux.

L'INDUSTRIE POURVOYEUSE DE MATIÈRES PREMIÈRES À LA FILIÈRE PHARMACEUTIQUE ET À SES ACTIVITÉS CONNEXES 2007



2.1.2.4.1. Les établissements de synthèse chimique

Les établissements de synthèse chimique sélectionnés sont au nombre de quatre en Basse-Normandie : Syntheval, Borochem - deux sociétés qui ont essaimé⁷⁵ de la recherche universitaire caennaise et notamment du Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) -, PCAS⁷⁶ dans l'Orne et CECA dans le Calvados.

La société **Syntheval** a été créée en 1995 par Max ROBBA, ancien directeur du CERMN⁷⁷, et emploie actuellement 10 personnes. Syntheval est capable de produire des solutions chimiques sur mesure et à la demande d'industriels des secteurs pharmaceutiques, chimiques, cosmétiques... Du fait d'un large savoir-faire, l'entreprise peut synthétiser toutes sortes de produits chimiques : matières premières, intermédiaires de synthèse, substances de référence, réactifs biologiques... Le laboratoire offre aussi des prestations de services complètes allant de la recherche d'une voie de synthèse d'une nouvelle substance à l'optimisation d'un procédé et à son extension à plus grande échelle. Cette société autrefois pionnière en Europe se situe aujourd'hui dans un domaine où sévit la concurrence.

Borochem est une société leader dans la production chimique de dérivés du Bore⁷⁸. C'est dans le cadre d'une thèse menée pour Sanofi-Synthelabo, au sein du CERMN, qu'Alexandre BOUILLON parvient à synthétiser les premiers dérivés boroniques. Fort de cette découverte, le jeune chercheur décide de valoriser ce savoir-faire par le biais d'une création d'entreprise. Ses travaux et son projet sont alors récompensés en 2003 et 2005 par le concours national de la création d'entreprises de technologies innovantes. La société est officiellement créée en août 2005 et emploie 5 personnes début 2007. L'activité de Borochem consiste à fabriquer des molécules chimiques à base de bore qui sont ensuite distribuées et vendues aux entreprises pharmaceutiques et chimiques via un distributeur (Interchim). A terme, Borochem souhaite développer des molécules organoborées à visée thérapeutique qui pourraient devenir de futurs principes actifs.

L'établissement de l'entreprise **PCAS** (Produits Chimiques Auxiliaires et de Synthèse), implanté depuis 1962 à Couterne dans l'Orne, est une usine classée Seveso II seuil haut. Ce site de 260 salariés est spécialisé dans la fabrication en grande quantité d'intermédiaires de synthèse organiques destinés aux secteurs pétrolier, chimique, cosmétique et pharmaceutique. Environ 85 % de l'activité du site est réalisée pour le secteur pétrolier contre seulement 7 % pour l'industrie pharmaceutique. Néanmoins, l'activité pharmaceutique du site se renforce régulièrement avec l'externalisation croissante de la production chimique des grandes entreprises pharmaceutiques. Les compétences de l'établissement ne sont pas uniquement productives et parcourent toute la chaîne chimique ; de la recherche-développement, à la synthèse de molécules en grande quantité en

⁷⁵ Un essaimage permet à un chercheur de valoriser des compétences acquises dans la recherche universitaire par la création d'une société.

⁷⁶ PCAS = Produits Chimiques Auxiliaires et de Synthèse.

⁷⁷ Et ancien Président de l'Université de Caen Basse-Normandie.

⁷⁸ Le bore est une molécule "building-blocks" (= une brique) qui facilite l'association de deux molécules.

passant par la production de lots pilotes et la réalisation de la documentation réglementaire. A noter que le centre de R&D de l'usine s'est vu doté en 2007 de nouveaux équipements d'une valeur de 400 000 euros.

Enfin, l'entreprise **CECA** à Honfleur (115 salariés), filiale du groupe Arkema, fabrique des spécialités chimiques à base de silice et d'alumine. Elle produit notamment des composants pour le secteur pharmaceutique et cosmétique ; certains de ces produits sont utilisés en tant que principe actif (silice précipitée), d'autres comme agents filtrants (perlite) dans le processus de fabrication des médicaments ou encore, comme éléments absorbants anti-humidité dans les emballages (tamis moléculaires).

2.1.2.4.2. Les établissements transformateurs de matières premières naturelles

De façon probablement arbitraire, nous avons classé dans cette catégorie les établissements fournisseurs de produits à l'industrie pharmaceutique, cosmétique voire diététique issus de la transformation de matières premières, bien que la frontière soient tenue avec l'activité précédente (l'entreprise CECA, par exemple, aurait aussi pu être également classée dans ce groupe).

L'établissement de l'entreprise américaine **Cargill** localisé à Baupré (ancien site Degussa) emploie 350 salariés. Le site est spécialisé dans la production de texturants, essentiellement à base d'algues, destinés à l'industrie agro-alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Toutefois, la matière première utilisée par Cargill provient principalement de sa concession des Philippines. Le prix des algues philippines est en effet plus faible (transport compris) que si la production et le ramassage étaient réalisés en Basse-Normandie. Il faut également signaler que dans le passé, l'établissement collectait de manière épisodique des algues bas-normandes. Aujourd'hui cette éventualité est totalement exclue de la stratégie du site.

L'établissement **Val de Vire Bioactives** issu de l'industrie cidricole implanté à Condé-sur-Vire, réalise le "cracking de la pomme", c'est-à-dire l'extraction de toutes les molécules valorisables issues de la pomme (co-produits). Cette activité aboutit dès 1988 à un dépôt de brevet concernant un extrait de pomme aux propriétés notamment anti-cholestérol. Fin 2005, afin de satisfaire une demande croissante pour les extraits de produits naturels, Bioactives élargit son offre. L'entreprise introduit notamment sur le marché un concentré d'antioxydants polyphénoliques (Pomactiv) qui lutte efficacement contre le vieillissement cellulaire. Actuellement, deux sociétés françaises utilisent cet extrait dans la fabrication de compléments alimentaires. Elle emploie 14 salariés.

Enfin, la start-up cherbourgeoise **Activ'alg** est spécialisée dans la production de micro-algues. L'objectif de l'entreprise est de mettre au point des extraits stables de micro-algues aux propriétés valorisables dans l'industrie agro-alimentaire et cosmétique. Cette start-up issue des activités du laboratoire IFREMER de Cherbourg emploie deux salariés mais a été rachetée au cours de l'année 2007 par une entreprise parisienne. Des incertitudes existent concernant son devenir et sa pérennité en Basse-Normandie.

Au total, l'emploi dans les établissements de l'industrie chimique et de transformation de matières premières naturelles en lien avec l'industrie pharmaceutique et connexes est estimé à près de **760 salariés** selon l'enquête du CESR.

2.1.3. L'industrie prestataire de services et sous-traitante pour la filière

Dans cette partie sont présentés les différents établissements qui exercent une activité de prestataire de services ou de sous-traitance pour l'industrie pharmaceutique.

2.1.3.1. Le prestataire en recherche clinique

La recherche clinique constitue le prolongement de la recherche fondamentale. Elle a, rappelons-le, pour fonction principale de mesurer la performance en termes de toxicité et d'efficacité du candidat-médicament mis à jour en recherche fondamentale⁷⁹.

Dans le domaine public, les compétences bas-normandes en recherche clinique émanent principalement du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen ainsi que du Centre François Baclesse de lutte contre le cancer de Basse-Normandie. Chacun de ces centres possède son propre domaine d'application en recherche clinique : le Centre François Baclesse teste exclusivement des candidats-médicaments contre le cancer alors que le CHU exerce principalement ses compétences en matière de neurosciences, en cardiologie et en cancérologie (cf. chapitre consacré à la recherche ci-après).

Il faut noter l'implantation en Basse-Normandie d'un établissement privé impliqué dans le domaine de la recherche clinique. En effet, l'entreprise parisienne **Therapharm Recherches** qui effectue en tant que sous-traitant les tests cliniques des groupes pharmaceutiques, a, en 1998, transféré une partie de son activité à Caen. Cette délocalisation a été réalisée à la suite d'une rencontre avec un membre de l'ex Groupe de Recherche Pharmacologique (GRP), dont la mission consistait à attirer des industriels en Basse-Normandie. Depuis, l'établissement caennais de Therapharm Recherches occupe la moitié des locaux de l'ancien GRP.

Le site bas-normand réalise les tests cliniques de phase I⁸⁰ (cf. partie I sur la chaîne du médicament). L'établissement emploie aujourd'hui 15 personnes et possède seulement 19 lits de recherche clinique en raison de l'exiguïté des locaux. Le manque d'espace est un problème qui nuit au développement de l'activité du site car une cohorte de 24 lits est souvent demandée pour les tests de phase I.

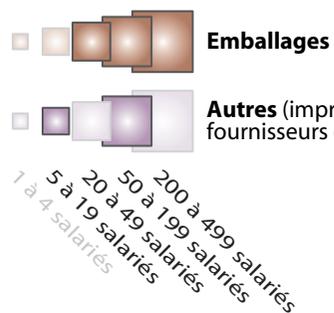
⁷⁹ Cf. chapitre de la première partie consacré la chaîne du médicament.

⁸⁰ Les phases II, III, IV sont toujours réalisées en région parisienne.

LES SOUS-TRAITANTS ET LES PRESTATAIRES DE SERVICES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN BASSE-NORMANDIE 2007



SECTEURS D'ACTIVITÉS ET EFFECTIFS DES ÉTABLISSEMENTS



Il faut noter, durant l'été 2007, la création d'un Centre de Recherche Clinique (CRC) sur la base d'un partenariat public-privé entre Therapharm Recherches et le CHU. Cette mise en commun des moyens humains et matériels ainsi que des savoir-faire des deux partenaires constitue une première française. Le CRC est hébergé au sein du CHU et constitue une plate-forme de recherche clinique de phase I de 10 lits qui éventuellement à terme réalisera des tests de phase 2 (cg. Chapitre sur la recherche).

2.1.3.2. Le fournisseur d'équipements

Fondée en 1924, la société alençonnaise **Goavec** fabriquait à l'origine des alambics pour la distillation du calvados. Dans les années 1950, elle se spécialise dans la production de cuves en aciers inoxydables destinées à l'industrie laitière. Fort de ce savoir-faire, Goavec emploie aujourd'hui 186 personnes et constitue l'un des principaux fournisseurs d'équipements de process pour les secteurs agroalimentaire mais aussi cosmétique et pharmaceutique. La capacité à intégrer et à gérer l'ensemble du processus de production, ainsi que son automatisation dans le respect des bonnes pratiques de fabrication, fait de l'entreprise l'un des principaux ensemblier de process pour l'industrie pharmaceutique. Goavec est notamment spécialisée dans le traitement de tous les produits pompables liquides et pâteux : injectables, solutés, pommades, crèmes... Les compétences de l'entreprise sont appréciées des secteurs pharmaceutique et cosmétique comme en témoigne la liste des industriels qui lui ont fait appel : Astra Zeneca, GSK, Merial, Schering Plough, Bourgeois, Gemey, L'Oréal...

2.1.3.3. Les fournisseurs d'emballages ou conditionnements

Le secteur de l'emballage et du conditionnement est très présent en Basse-Normandie et particulièrement dans l'Orne. (voir carte)

La présentation de cette industrie en lien avec la filière pharmaceutique ne peut être réalisée à partir d'une approche par code NAF. En effet, les différents acteurs du secteur sont classés selon l'INSEE non pas en fonction de la destinée de leur production mais en fonction des caractéristiques de cette dernière (technique employée, matières premières utilisées...).

Le CESR a repéré, à partir d'une approche de terrain, dix établissements fabricant en partie des emballages ou conditionnements pour la filière pharmaceutique et/ou cosmétique. Il faut donc préciser que les 1 206 emplois générés par ces dix établissements ne peuvent raisonnablement pas être inclus dans l'emploi de la filière pharmaceutique.

La liste, éventuellement non exhaustive, des établissements producteurs d'emballages et de conditionnements pour l'industrie cosmétique et pharmaceutique est la suivante :

Nom de l'établissement	Eff.	Implantation	Activité
ALLIORA SHF	250 à 499	50600 Saint-Hilaire-du-Harcouët	Transformation et thermophormage des cartons pour étuis et coffret de luxe (cosmétologie)
AUGROS COSMETIC PACKAGING	50 à 99	61000 Cerisé	Injection de bouchon de flaconnage pour la pharmacie, la cosmétique et le parfum
LISI COSMETICS	20 à 49	61290 Neuilly-sur-Eure	Fabrication d'emballages en matière plastique pour l'industrie pharmaceutique et cosmétique
MSV	100 à 199	61260 Le Theil-sur-Huisne	Métallisation sous vide de pièces plastiques pour le bouchage des parfums et cosmétiques
POLIMOON PLASTOHM	20 à 49	61300 L'Aigle	Fabrication de flacons et bouchons en plastique pour l'industrie cométique et pharmaceutique
SEAQUIST GENERAL PLASTICS	20 à 49	14120 Mondeville	Aérosols et pompes à spray pour les produits cosmétiques destinés à la grande distribution
SOMATER CONDITIONNEMENTS	20 à 49	61400 Mortagne-au-Perche	Fabrication de flaconnages, de tubes et de bouchons en matière plastique pour les industries pharmaceutique, et cosmétique
STELMI TECHNOLOGIES (2 établissements)	200 à 249	50370 Brécey	Fabricant de bouchons pharmaceutiques (transformation des élastomères à usage médical et industriel)
	100 à 199	50400 Granville	
SUDPACK MEDICA	50 à 99	61230 Coulmer	Fabricant de films, sachets, opercules pour blisters, gants... pour l'industrie médicale ou pharmaceutique
Effectifs totaux d'après questionnaire	1 250		

Tableau n° 13 : Localisation et activité des établissements bas-normands fournisseurs d'emballages et de conditionnements, au 1^{er} semestre 2007

Source : Enquête du CESR

2.1.3.4. Les imprimeurs de notices

Malgré l'abondance en Basse-Normandie d'industriels du secteur de l'imprimerie, seule une entreprise est spécialisée dans la production de notices pharmaceutiques : l'**Imprimerie Tonnellier** (entre 100 et 199 salariés). En réalité, il existe d'autres sociétés bas-normandes, comme par exemple l'Imprimerie Anquetil ou l'Imprimerie Corbion, qui impriment également des notices pour le secteur

pharmaceutique. Néanmoins, cette activité ne représente pas une part dominante du travail de ces deux établissements. Il n'est donc pas pertinent de les présenter.

L'Imprimerie Tonnellier, implantée à Condé-sur-Noireau, est spécialiste de l'impression de notices pour l'industrie pharmaceutique. Elle réalise environ 80 % de son activité en lien avec ce secteur. Forte de sa longue collaboration avec les industriels du médicament, la société est capable de s'adapter à n'importe quelles exigences de ses clients. Au fur et à mesure des années, l'Imprimerie Tonnellier a développé un savoir-faire spécifique : maintien de la notice fermée par dépose de points de colle afin d'éviter son dépliage sur les lignes de conditionnement, impression des notices à partir d'encre invisible qui se révèlent par frottement afin de repérer les contrefaçons...

2.1.4. La distribution et l'officine

Dans la plupart des secteurs des économies modernes, ces deux activités sont réalisées par un même acteur (évolution apportée par la grande distribution). Néanmoins, dans la filière pharmaceutique, ces deux activités sont distinctes.

2.1.4.1. La distribution

A l'instar de la production pharmaceutique, la distribution de médicaments est encadrée par une réglementation stricte qui assure l'imperméabilité du système à la contrefaçon. En effet, les distributeurs approvisionnent uniquement les entreprises ou organismes autorisés à distribuer ou à dispenser des médicaments. De plus, toute ouverture d'un nouvel établissement ou modification concernant son équipement est subordonnée à une autorisation préalable du Ministère chargé de la santé.

Toutes ces contraintes font du système français de distribution pharmaceutique l'un des plus sûrs d'Europe mais aussi l'un des plus coûteux.

La distribution à destination de l'officine⁸¹ est réalisée par deux types "*d'établissements pharmaceutiques*"⁸² : les dépositaires et les grossistes-répartiteurs.

Les dépositaires garantissent la distribution des médicaments dont ils ne sont pas propriétaires. Ils agissent "d'ordre et pour compte" d'un ou plusieurs laboratoires fabricants. En revanche, les grossistes-répartiteurs sont propriétaires de leur stock et le code de la santé publique leur impose quatre obligations très strictes :

- desservir toutes les officines de pharmacie de leur secteur,
- livrer tout médicament de leur stock dans les 24 heures,
- référencer au moins 90 % des médicaments et accessoires médicaux,

⁸¹ Le présent développement n'aborde pas l'activité spécifique de distribution à destination de l'hôpital qui est réalisée à 99 % par les fabricants pharmaceutiques eux-mêmes.

⁸² Statut juridique qui impose entre autre que les établissements de répartition soient dirigés par des pharmaciens.

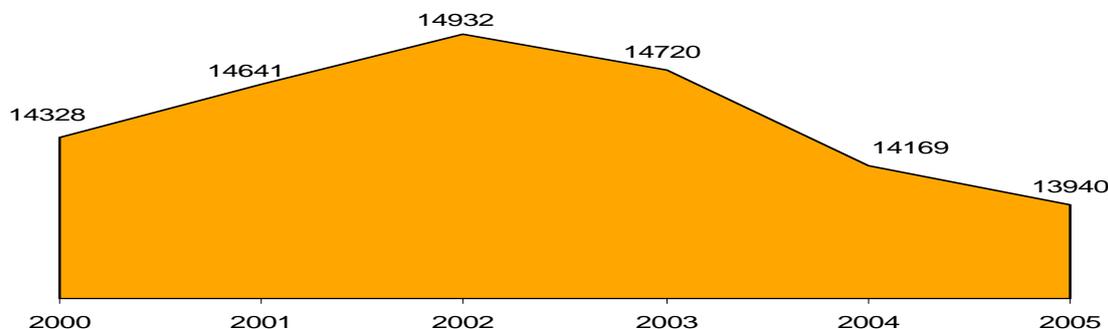
- détenir en permanence un stock suffisant pour satisfaire au moins deux semaines de consommation.

En pratique, les officines françaises sont approvisionnées à plus de 90 % par les grossistes-répartiteurs et notamment par trois grandes entreprises françaises qui totalisent plus de 95 % de part de marché : CERP, Alliance Santé et OCP Répartition.

Depuis la fin des années 1990, les grossistes-répartiteurs subissent les méfaits de la politique française de limitation des coûts de la santé. En 1999, une première réforme de leur activité instaure le système des marges dégressives : le taux de marge appliqué à chaque médicament distribué devient fonction de son prix. Plus le médicament est cher, plus le taux de marge est faible. Aujourd'hui, la politique française de développement des génériques minore les marges des grossistes-répartiteurs du fait que le prix moyen d'un générique est de 30 % inférieur à celui du princeps.

La baisse des revenus du secteur n'est pas uniquement imputable à un facteur prix mais aussi à la restriction en volume du marché pharmaceutique français. En effet, en 2006, le nombre de boîtes de médicaments vendues et donc distribuées a chuté de 6,7 %.

La baisse des effectifs sectoriels constitue la première conséquence de cette détérioration de l'environnement des grossistes-répartiteurs. En effet, l'emploi national entre 2002 et 2005 a chuté de 7 % passant de 14 392 à 13 940.



Graphique n° 11 : Evolution des effectifs salariés de la répartition pharmaceutique en France

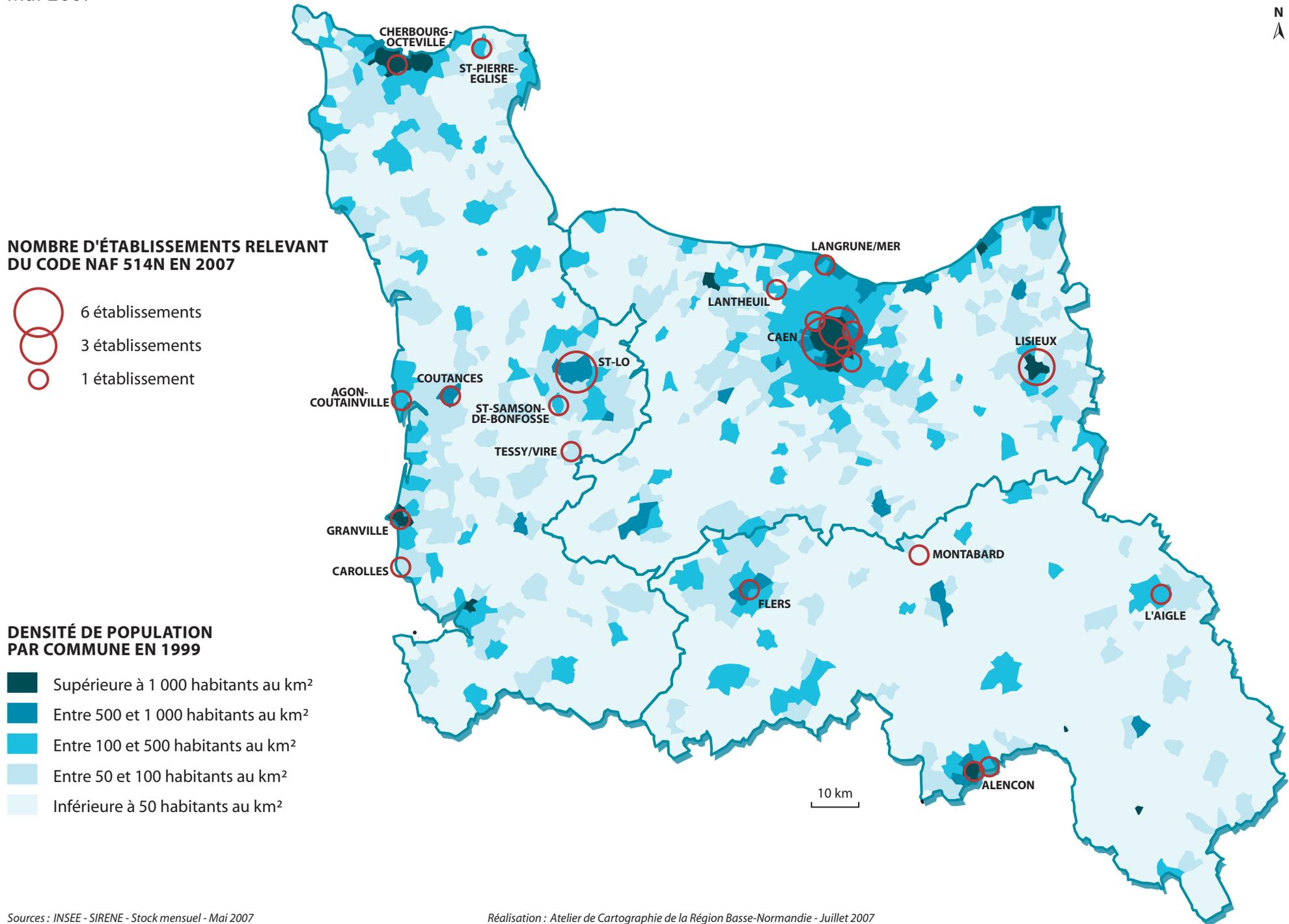
Source : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP)

Toutefois, ces réformes n'impactent pas uniquement l'effectif sectoriel mais aussi la qualité du réseau de distribution ainsi que sa densité. En effet, face à cette détérioration de leur activité, un grand nombre de centres de distributions envisage de réduire la fréquence d'approvisionnement des pharmacies. Ces dernières ne seraient ravitaillées plus que deux fois par jour au lieu de trois.

De plus, le recul du marché français du médicament remet en cause l'existence de certains sites de répartition. Le réseau national de répartition se restructure et les regroupements de sites se multiplient afin de réduire les coûts de l'approvisionnement pharmaceutique.

LE COMMERCE DE GROS DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Mai 2007



En raison du fort encadrement de cette activité au plan national, il est difficile de faire apparaître des spécificités régionales du système de répartition pharmaceutique.

En effet, en Basse-Normandie, l'activité de distributeur est réalisée en grande majorité par les trois grandes entreprises françaises de répartition, précédemment citées : la CERP Rouen, OCP Répartition et Alliance Santé. Néanmoins, il faut préciser que certains établissements producteurs de médicaments, comme Dermophil Indien, Schering Plough, les Laboratoires Gilbert, exercent aussi une activité de fabricant dépositaire.

Les centres de distribution des acteurs nationaux sont tous situés dans le Calvados, à l'exception de la CERP Rouen qui dispose d'un centre de répartition à Saint-Lô. A partir de ces implantations majoritairement calvadosiennes, l'ensemble des pharmacies bas-normandes est approvisionné.

L'activité de répartition pharmaceutique est identifiée à partir de la NAF sous le code 514N qui correspond au commerce de gros de produits pharmaceutiques, de matériel médico-chirurgical ou orthopédique et de fournitures dentaires.

L'évolution de l'effectif salarié régional est conforme au phénomène national même si, en Basse-Normandie, la tendance apparaît plus marquée. En effet, l'emploi sectoriel français entre 2000 et 2004 a reculé de 1 % contre près de 6 % en région sur la même période. Selon les acteurs régionaux contactés, ces suppressions de postes s'expliquent par un non renouvellement quasi-systématique des départs en retraite.

En ce qui concerne la répartition départementale de l'emploi, elle suit logiquement l'implantation des centres de répartition en Basse-Normandie. En d'autres termes, la répartition pharmaceutique en Basse-Normandie est principalement une activité calvadosienne. On recensait 464 salariés en 2004 pour 38 établissements.

Départements	1995	2000	2004
Calvados	306	388	364
Manche	172	s	s
Orne	15	s	s
Basse-Normandie	493	547	464

s = secret statistique

Tableau n° 14 : Le recul de l'emploi salarié bas-normand du commerce de gros de produits pharmaceutiques

Source : INSEE, DADS

2.1.4.2. L'officine

Les officines de pharmacie ont, elles aussi, le statut d'établissements pharmaceutiques. En France, elles constituent le lieu de la dispensation au détail des médicaments, de l'exécution des préparations dites magistrales⁸³ et officinales⁸⁴. Ces différentes tâches constituent le monopole de la pharmacie d'officine et des pharmaciens. Au-delà de cette activité spécifique, elles assurent aussi une partie de la vente des dispositifs médicaux et des produits d'hygiène.

Le cadre juridique encadrant l'activité des officines est très restrictif. De nombreuses conditions doivent, par exemple, être respectées aussi bien pour le transfert d'une pharmacie que pour la création d'une nouvelle.

Tout d'abord, ces contraintes constituent la force du système français de dispensation des médicaments. En effet, elles permettent de garantir une homogénéité du service officinal sur l'ensemble du territoire national et une très bonne traçabilité des produits. D'autre part, cet encadrement de la vente du médicament est, pour certains experts, jugé plus coûteux pour l'assurance-maladie comparativement à d'autres systèmes européens de dispensation néanmoins peut-être moins fiables et sécurisés... (problème des médicaments contrefaits qui se retrouvent dans le circuit officiel dont la presse s'est faite récemment l'écho en Grande-Bretagne par exemple). A ce propos, il faut signaler que la Commission Européenne considère comme abusives les règles encadrant la propriété des officines. Le 4 avril 2007, l'autorité bruxelloise a d'ailleurs fait parvenir à l'Etat Français une "lettre de mise en demeure"⁸⁵. La Commission, au nom de la liberté d'établissement, conteste le principe selon lequel seul un pharmacien peut posséder une pharmacie. Selon le cabinet Precepta (groupe Xerfi), 5 000 officines françaises seraient menacées de fermetures en cas d'allègement du cadre juridique encadrant cette activité. Le risque redouté par les pharmaciens est de voir se développer à terme des chaînes de pharmacies détenues par des entreprises de la grande distribution. Ce scénario semble toutefois difficilement envisageable ; néanmoins la procédure d'infraction menée par Bruxelles aura indubitablement des répercussions, même minimales, sur l'exercice officinal. In fine, cette "lettre de mise en demeure" peut constituer la première étape de la construction d'un marché européen de l'officine.

En 2006, le réseau bas-normand d'officine a connu une importante transformation de son capital. En effet, 10,5 % des pharmacies régionales ont connu une modification de leur propriété ou de leur capital social, selon le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Avec un tel taux de mutation, la Basse-Normandie est la deuxième région française la plus concernée.

⁸³ Une préparation magistrale est une préparation médicamenteuse effectuée par le pharmacien ou le préparateur en pharmacie pour un patient précis, suite à une ordonnance nominative.

⁸⁴ Une préparation officinale est une préparation médicamenteuse effectuée par le pharmacien ou le préparateur en pharmacie dont la formule est standardisée et non destinée à un malade particulier.

⁸⁵ Une procédure d'infraction similaire a d'ailleurs été lancée contre l'Autriche, l'Espagne et l'Italie.

Notons également que la région se distingue par un plus fort pourcentage d'officines ayant le statut de Société d'Exercice Libéral⁸⁶ que la moyenne nationale.

Une disposition réglementaire prévoit que les titulaires d'officine doivent se faire assister en raison de l'importance de leur chiffre d'affaires annuel qui est fixé :

- à un pharmacien adjoint pour un chiffre d'affaires annuel hors taxe à la valeur ajoutée compris entre 1 180 000 et 2 360 000 euros ;
- à un deuxième pharmacien adjoint pour d'affaires annuel hors taxe à la valeur ajoutée compris entre 2 360 000 et 3 6540 000 euros ;
- au-delà de ce chiffre d'affaires, à un adjoint supplémentaire par tranche de 1 180 000 euros supplémentaires.

Régions	Nb de pharmacies
Limousin	351
Franche-Comté	438
Alsace	459
Champagne-Ardenne	476
Basse-Normandie	511
Haute-Normandie	576
Auvergne	599
Picardie	619
Bourgogne	627
Poitou-Charentes	699
Lorraine	755
Centre	902
Languedoc-Roussillon	1 032
Midi-Pyrénées	1 101
Bretagne	1 166
Pays de la Loire	1 231
Aquitaine	1 299
Nord-Pas-de-Calais	1 544
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 061
Rhône-Alpes	2 121
Ile-de-France	4 130

Tableau n° 15 : Nombre de pharmacies par région

Source : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOF)⁸⁷ au 31/12/2006

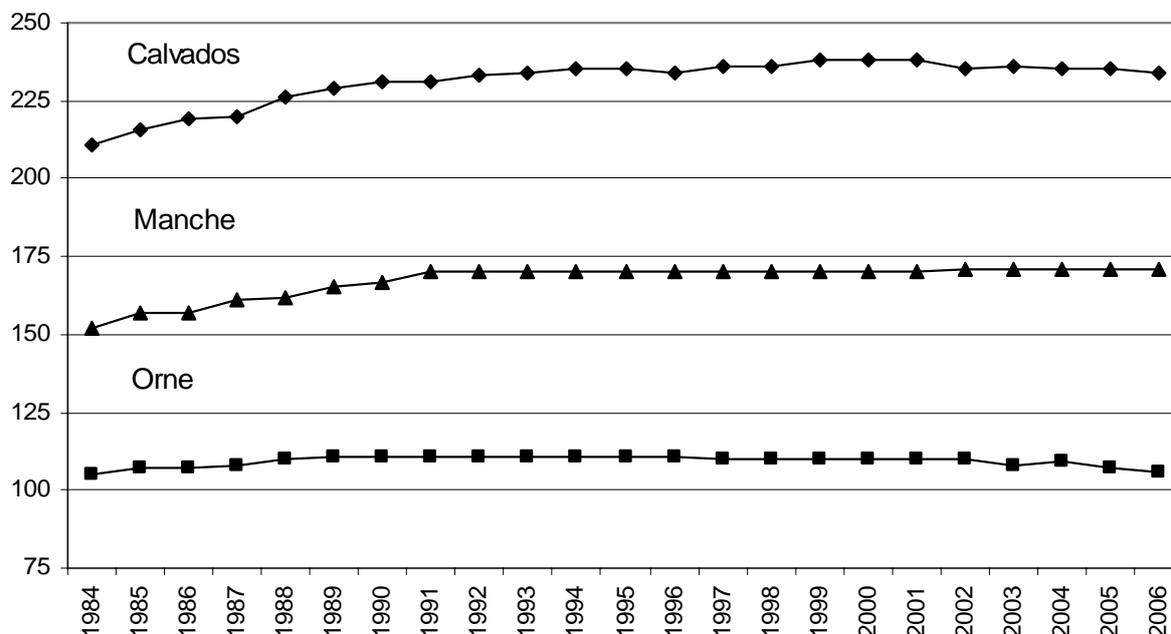
Le nombre de pharmacie est conforme au poids démographique de la Basse-Normandie. En 2006, la région totalisait 511 officines sur les 22 697 points de vente français (soit une représentativité de 2,25 %). L'ensemble des officines bas-normandes représentait, en 2004, un effectif salarié de 3 568 personnes⁸⁸ sur 515

⁸⁶ Les Sociétés d'Exercice Libéral ont été créées pour permettre aux membres des professions libérales d'exercer leur activité sous forme de sociétés de capitaux. On distingue ainsi différentes formes : Société d'Exercice Libéral A Responsabilité Limitée (SELARL), Société d'Exercice Libéral A Forme Anonyme (SELAFA), Société d'Exercice Libéral par Actions Simplifiée (SELAS) et Société d'Exercice Libéral en Commandite par Actions (SELCA).

⁸⁷ L'ensemble des pharmacies comprend les pharmacies d'officine (privées), les pharmacies mutualistes et les pharmacies de sociétés de secours minières.

⁸⁸ Chiffre issu du fichier DADS de l'INSEE.

établissements alors repérés par l'INSEE. Afin d'approcher le volume réel d'emplois générés par les officines pharmaceutiques, il conviendrait de rajouter les pharmaciens titulaires d'officine non salariés. Pour mémoire, on recense en Basse-Normandie 649 Pharmaciens titulaires d'officines⁸⁹ qui ne sont pas pris en compte dans la comptabilisation des effectifs salariés.



Graphique n° 12 : Evolution du nombre d'officines en Basse-Normandie

Source : CNOP, données du 31/12/06

Le nombre d'officines apparaît relativement stable au cours du temps. Néanmoins il faut distinguer trois périodes. Jusqu'au début des années 1990, le nombre de points de vente était en très légère augmentation. Depuis, il a tendance à stagner, voire ces dernières années à reculer légèrement. En effet, à partir des années 2000, le nombre d'officines implantées en Basse-Normandie baisse.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Nombre d'officines	518	516	515	515	513	511

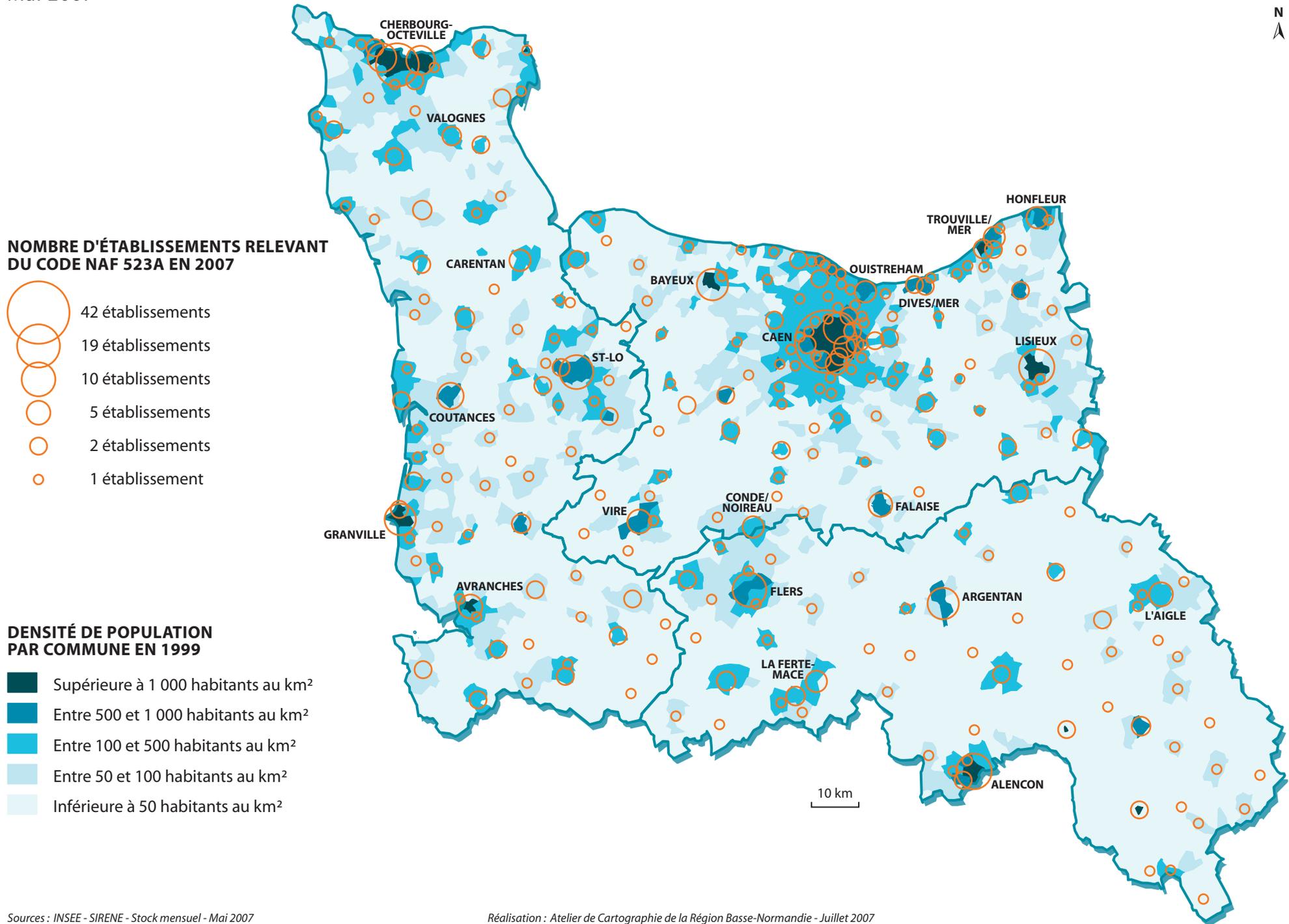
Tableau n° 16 : Recul du nombre d'officines en Basse-Normandie depuis 2000

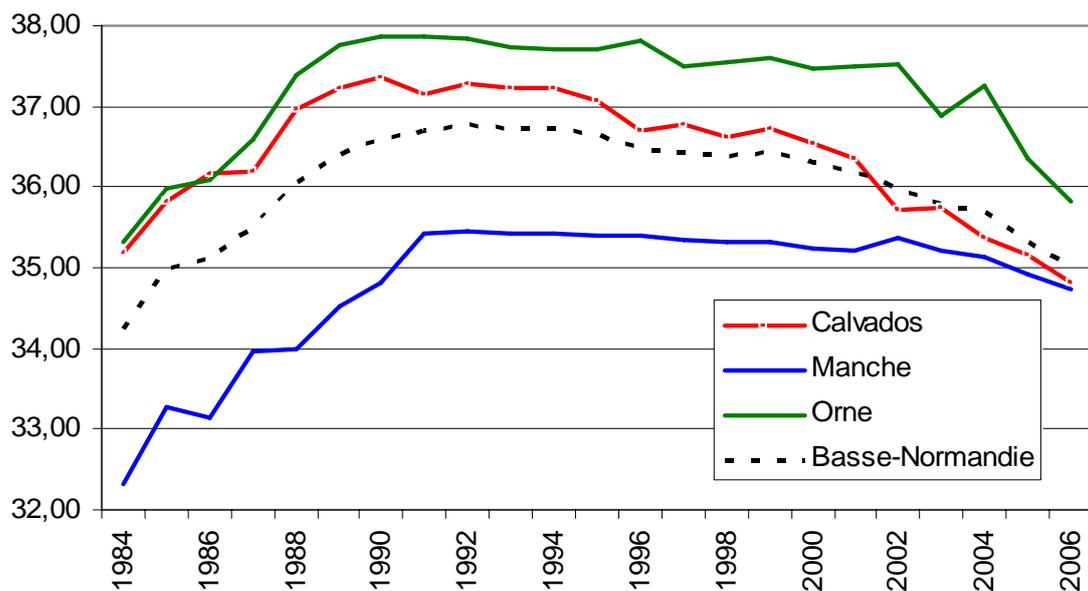
Source : CNOP

⁸⁹ Chiffre de 2004 issu du CNOP.

LE COMMERCE DE DÉTAIL DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Mai 2007





Calcul = nombre d'officines / population

Graphique n° 13 : Evolution de la densité d'officines en Basse-Normandie

Source : CNOF

Le graphique n° 13 permet de retrouver le découpage en trois périodes du graphique n° 12. En effet, jusqu'au début des années 1990, la densité du réseau officinal bas-normand se développe en raison de l'ouverture de nouveaux points de vente. Ensuite, pendant la décennie 1990-2000, le nombre d'officines par habitant est relativement stable. Enfin, depuis 2000, avec la fermeture de sept pharmacies, la densité du réseau s'affaiblit. Il est toutefois important de préciser que cette évolution ne constitue pas une spécificité régionale car le réseau français d'officines suit les mêmes tendances. Il faut signaler que la Basse-Normandie possède une densité d'officines inférieure à la moyenne française. En 2006, sur 21 régions, la Basse-Normandie est classée 17^{ème} en terme de densité de réseau

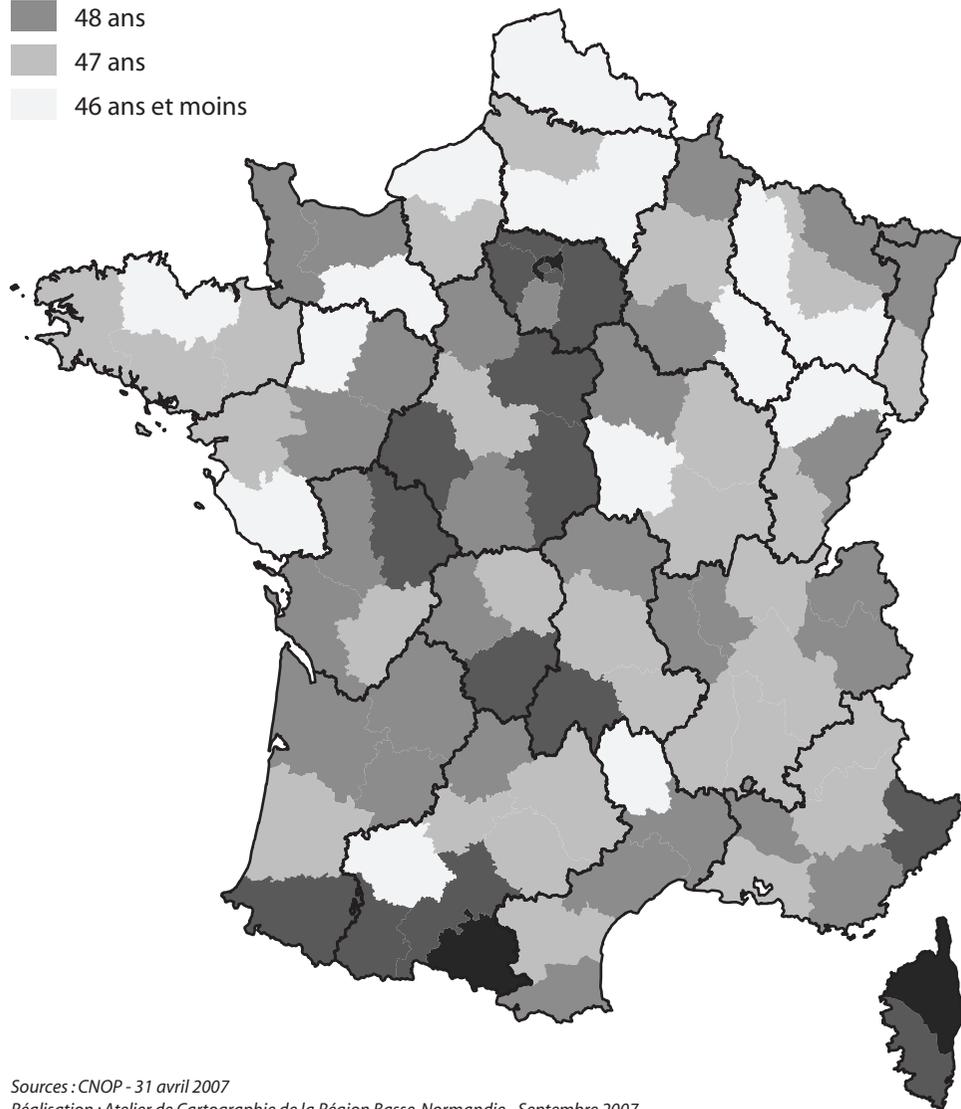
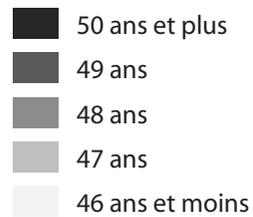
La problématique de la densité de pharmacies sur un territoire revêt un caractère crucial en raison du vieillissement de la population. Il faut donc veiller à maintenir un certain équilibre dans la répartition des points de vente pharmaceutiques. Dans un souci de prospective, il est important de s'intéresser à l'âge des pharmaciens titulaires d'officines. Dans la majorité des cas, ces derniers sont propriétaires de l'officine dans laquelle ils travaillent. Observer l'âge des pharmaciens titulaires permet donc d'estimer une partie de l'évolution à venir des transferts de pharmacies.

En Basse-Normandie, au 31 décembre 2006, l'âge moyen d'un pharmacien titulaire est d'environ 48 ans, ce qui positionne la région dans la moyenne française. Avec un âge moyen de 46,1 ans, il faut noter que les titulaires ornaïens sont significativement plus jeunes que leur confrères manchois et calvadosiens âgés en moyenne de 48 ans. En ce qui concerne le poids des pharmaciens titulaires de moins de 40 ans, le constat est identique : la Basse-Normandie ne se distingue pas de la moyenne française. Il faut noter néanmoins la part importante de jeunes pharmaciens titulaires dans l'Orne. Ils représentent 24,4 % de l'ensemble de la population concernée.

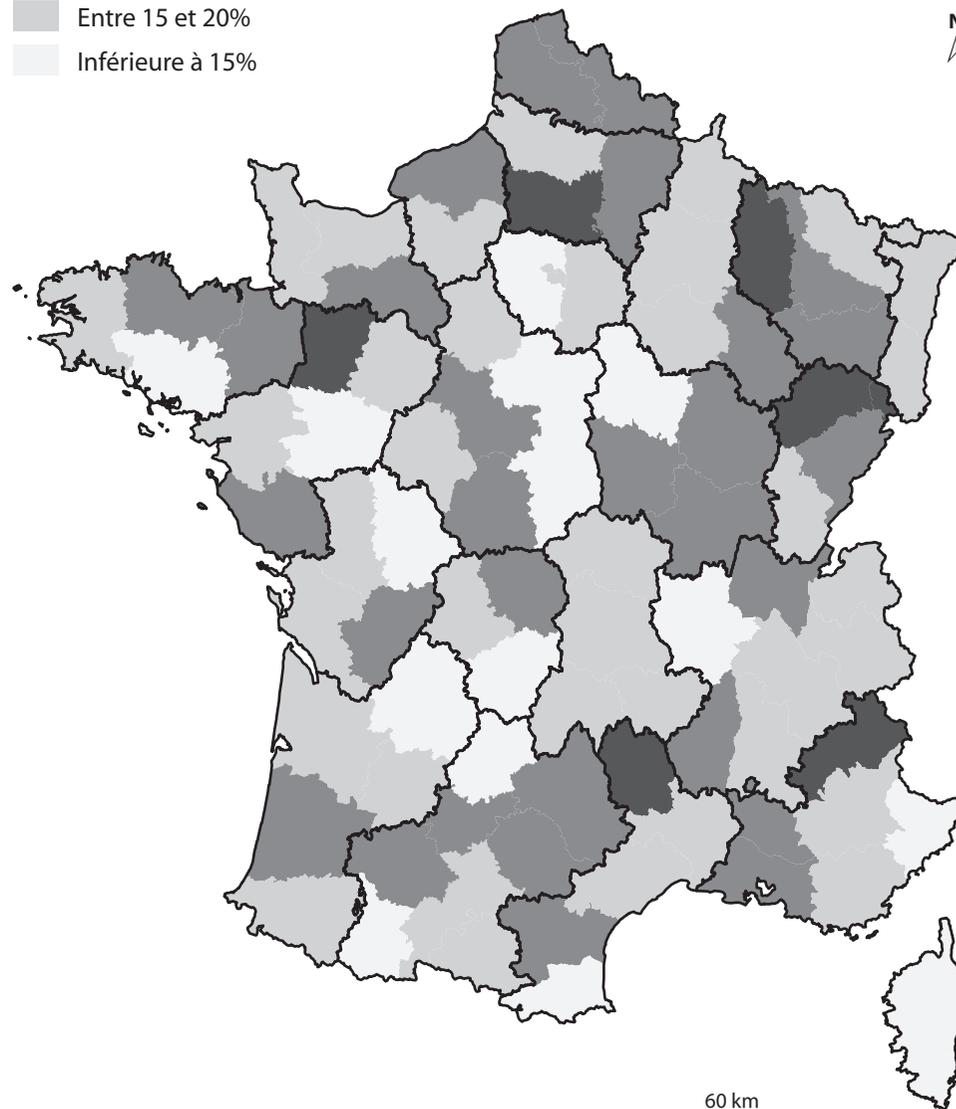
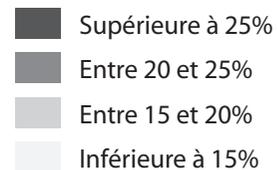
ÂGE DES TITULAIRES DE PHARMACIE

2007

ÂGE MOYEN DES TITULAIRES



PART DES TITULAIRES DE MOINS DE 40 ANS



En résumé, il est difficile de faire apparaître des caractéristiques régionales de la répartition pharmaceutique ou de la dispensation de médicaments en raison d'un fort encadrement juridique de ces deux activités qui limite l'émergence de spécificités régionales. De fait, les évolutions bas-normandes dans ces deux domaines sont déterminées par des éléments nationaux et notamment par la politique française de réduction des coûts de la santé. Il est donc logique que les tendances bas-normandes suivent les tendances françaises.

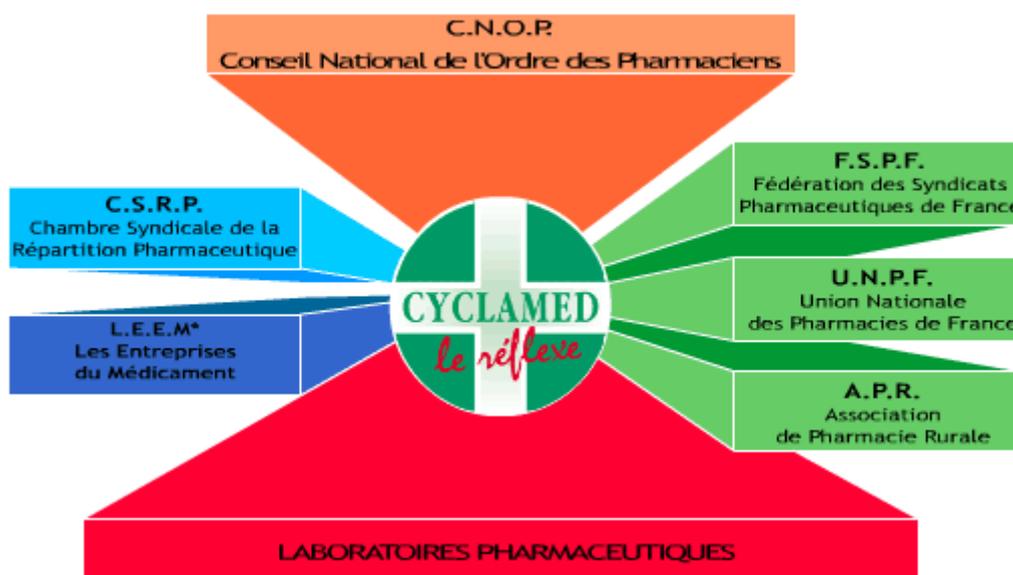
Au-delà de l'effet de la politique de santé française sur ces maillons de la chaîne du médicament, les principales menaces pour ces secteurs émanent du contexte européen. Le désir des autorités communautaires de créer un marché unique du médicament pourrait représenter à terme la source de profonds bouleversements dans l'exercice de ces activités.

Le dispositif CYCLAMED de valorisation des médicaments non utilisés

Créée en 1993 par tous les acteurs économiques de la filière pharmaceutique, l'association CYCLAMED a pour but de collecter, trier et recycler les emballages et médicaments non utilisés en vue de redistribution à des fins humanitaires ou valorisés à des fins énergétiques.

L'association récupère les boîtes dès lors qu'elles contiennent encore des substances pharmaceutiques. Il existe au moins jusqu'en août 2008 une redistribution humanitaire des médicaments non utilisés non périmés. Pour les autres, ils sont valorisés sur le plan énergétique par les filières locales. Tous les acteurs de la filière participent à leur niveau à la collecte et au tri (industriels, grossistes-répartiteurs, officines...).

Un tri primaire est effectué par le pharmacien entre les médicaments non périmés qui sont ensuite valorisés en lien avec des associations humanitaires ; les médicaments périmés sont en revanche ramassés par les grossistes-répartiteurs et mis dans des conteneurs et détruits ensuite par les prestataires de valorisation énergétique en région.



Organisation de CYCLAMED en France

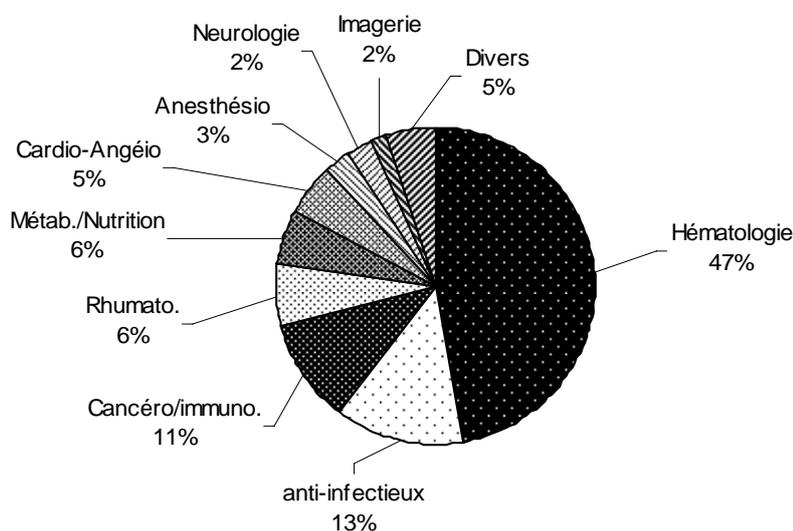
2.1.4.3. La pharmacie hospitalière

Sans prétendre l'exhaustivité, il paraît néanmoins important d'évoquer brièvement dans notre présent rapport quelques généralités sur le domaine de la pharmacie hospitalière⁹⁰.

Au CHU de Caen, le service de pharmacie hospitalière est présent sur les deux sites que sont l'hôpital Côte de Nacre et l'hôpital Clémenceau. Environ 80 personnes participent à ses activités : pharmaciens, préparateurs en pharmacie et techniciens de laboratoire, internes et étudiants en pharmacie, agents administratifs, agents de manutention, magasiniers, infirmières et aides-soignants pour la stérilisation.

Le service de la pharmacie hospitalière a pour mission principale d'assurer au sein d'un établissement la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments (y compris produits sanguins) et des dispositifs médicaux stériles ainsi que de participer à l'information, l'évaluation et à la vigilance y attendant. Elle délivre également la préparation de certains médicaments et la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables. Les pharmaciens hospitaliers sont assistés de collaborateurs (attachés, internes, préparateurs en pharmacie, etc.). Le service intervient dans le cadre de la pharmacovigilance (cf. chapitre sur la recherche) et participe à la mise en place d'essais cliniques.

Le CHU de Caen recense 7 pharmaciens hospitaliers, 1 assistant et 7 internes à la mi-2007. Le nombre de pharmaciens hospitaliers est fonction de la taille des établissements. Le recrutement de pharmaciens hospitaliers se fait par l'internat. L'attribution de postes est fonction du nombre ouvert de postes au concours.



Graphique n° 14 : Répartition des dépenses de médicaments par familles thérapeutiques

Source : CHU de Caen

En 2006, la consommation des produits pharmaceutiques gérés par le service de pharmacie hospitalière du CHU de Caen, à l'exclusion des gaz médicaux, des

⁹⁰ Hors recherche clinique et laboratoires de pharmacovigilance qui seront abordés dans le chapitre suivant consacré à la recherche.

médicaments radiopharmaceutiques et de certains dispositifs médicaux stériles, a représenté une dépense de 51,9 millions d'euros soit 12,6 % des dépenses d'exploitation du CHU dont :

- 38,8 millions d'euros de médicaments,
- 13 millions d'euros de dispositifs médicaux.

Dans le cadre de notre approche filière, on recense **106 pharmaciens** dans les établissements hospitaliers bas-normands selon l'enquête annuelle 2005 réalisée auprès des établissements hospitaliers publics et privés (Statistique Annuelle des Etablissements - SAE).

2.1.4.4. Les Laboratoires d'analyses médicales

L'activité des laboratoires d'analyses médicales relève également de la filière pharmaceutique.

Dès la fin du XIX^{ème}, formés à la chimie, à la physique et à la biologie fondamentale, les pharmaciens des hôpitaux et les internes avaient toutes les compétences nécessaires à la pratique des analyses de biochimie. A partir de 1945, les laboratoires d'analyses biochimiques étaient dévolus aux pharmaciens.

Essentiellement biochimiques à cette époque, les techniques font appel aujourd'hui à l'immunologie et à la biologie moléculaire. Elles se prêtent à une automatisation poussée, assistée par ordinateur qui permet une gestion continue de l'analyse biologique (qualité et fiabilité des résultats) sensibilité allant jusqu'au nanogramme/litre.

Aujourd'hui, les biologistes hospitaliers sont tenus de participer à divers groupes de travail et commissions au sein de l'hôpital en collaboration avec les médecins. La gestion du service de biologie, de la justification des actes, d'expertise des actes, des dépenses liées aux matériels et aux réactifs font partie d'une gestion individualisée et responsable au sein du budget hospitalier.

Sur le plan technique et scientifique, le pharmacien ou le médecin biologiste sont amenés à s'impliquer dans la prescription adéquate des analyses, dans les commentaires des résultats et en collaboration avec le clinicien dans l'expertise de ces résultats. Dans les hôpitaux, il est demandé au biologiste-pharmacien de collaborer avec le médecin clinicien pour une recherche clinique de haut niveau.

Le biologiste hospitalier est mis à contribution dans toutes les activités de l'hôpital : hygiène hospitalière, infections nosocomiales, hématovigilance, pharmacovigilance, toxicologie, matériovigilance, vigilance sur des eaux et l'environnement... Il est tenu de prendre en charge la biologie clinique : du lit du malade à la phase des prélèvements, de l'information des infirmières et du personnel soignant à la phase analytique (traçabilité) et information du clinicien.

Compte tenu du contexte de réduction des dépenses de santé, il est autorisé dans certains pays l'installation d'industriels de la biologie, filiales de grands groupes américains ou japonais produisant par robotisation et automatisation des analyses à prix réduit mais supprimant tout contact entre le biologiste, le patient et le clinicien. Ce risque de "déshumanisation" de la médecine va à l'encontre de la politique française qui veut toujours une écoute accrue du patient par les professionnels de santé.

Concernant l'activité des laboratoires d'analyses médicales, les données de l'INSEE recensaient au 31 décembre 2005, 64 établissements employant **717 salariés**.

	Calvados	Manche	Orne	Région
Nombre de salariés	320	220	177	717
Nombre d'établissements	30	21	13	64

Tableau n° 17 : Répartition du nombre de laboratoires d'analyses médicales et de l'effectif salarié en Basse-Normandie

Source : INSEE - Clap 2005

En résumé de cette partie économique, bien que les sources soient très hétérogènes (enquête CESR, données INSEE, enquête établissements hospitaliers...), on peut estimer que l'activité principale et induite par la filière pharmaceutique et ses activités connexes (non comptées certaines activités comme les inspections dans le domaine pharmaceutique ou encore les établissements de formation et de recherche publique) équivaut à plus de **10 300 emplois**.

Activités	Emplois
Industrie pharmaceutique	1 665
Compléments alimentaires	34
Cosmétique	593
Dispositifs médicaux	795
Chimie - Matières premières naturelles	757
Etablissement privé de recherche clinique	15
Commerce de gros de produits pharmaceutiques	547
Commerce de détail de produits pharmaceutiques (uniquement salariés)	3 500
Pharmacie Hospitalière	106
Laboratoires d'analyses médicales	717
Emballage	1 247
Autres (imprimerie spécialisée, matériels)	341
Total	10 317

Tableau n° 18 : Emploi approximatif estimé de la filière pharmaceutique et activités connexes en Basse-Normandie

Source : Enquête CESR - INSEE - SAE

2.2. L'offre de formations dispensées en Basse-Normandie

Le secteur du médicament requiert des savoir-faire particuliers parfois absents de l'offre de formations des structures éducatives traditionnelles. Ainsi, le secteur assure par lui-même une partie de la formation de son personnel grâce aux Certificats de Qualifications Professionnels (CQP)⁹¹.

Parmi les formations régionales, il faut distinguer celles, spécialisées, qui destinent quasi-exclusivement à un emploi dans la filière pharmaceutique de celles qui ne sont pas spécifiquement dédiées au secteur pharmaceutique mais dont la filière notamment industrielle a besoin.

2.2.1. Les formations en lien direct avec la filière pharmaceutique

2.2.1.1. Les formations proposées par l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) de Sciences Pharmaceutiques de Caen

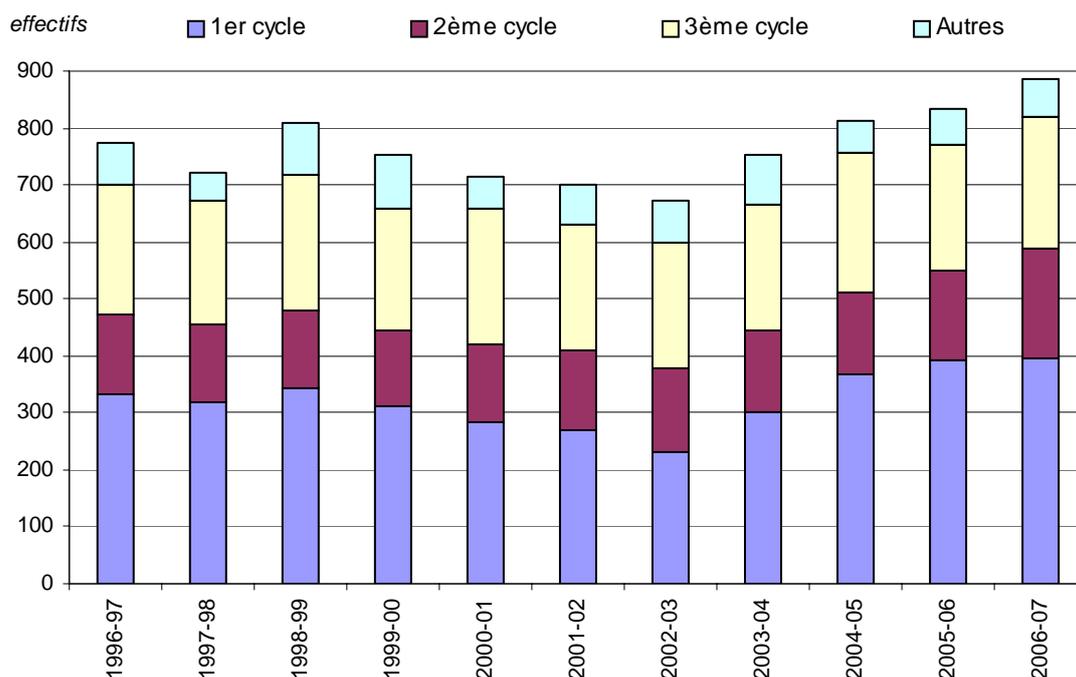
L'UFR de Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Caen dispense deux types de formations en lien avec la filière pharmaceutique. En effet, bien que la majorité des étudiants inscrits à la structure ont vocation à devenir Pharmaciens, d'autres cursus sont proposés par le département de formation continue et professionnelle (cf. annexe n° 4).

Les études supérieures en sciences pharmaceutiques, régies selon l'arrêté du 17 juillet 1987 modifié en dernier lieu par l'arrêté du 14 août 2003, ont une durée de 6 années réparties en trois cycles. Tous les étudiants doivent soutenir à l'issue de leur cursus leur thèse d'exercice leur conférant le titre et le diplôme de Docteur en Pharmacie.

La formation en sciences pharmaceutiques n'est pas homogène sur le territoire national et chacune des 24 UFR⁹² présente des spécificités. Néanmoins, ces dernières ont toutes vocation à former des Docteurs en Pharmacie dans quatre filières : l'officine, l'internat, l'industrie et la recherche.

⁹¹ Le CQP est la certification des savoir-faire correspondant à une qualification propre au secteur de l'industrie pharmaceutique et qui n'est pas déjà sanctionnée par un diplôme ou un titre homologué. Définition : accord collectif du 13 décembre 1999, révisé le 19 janvier 2004. Les partenaires sociaux ont validé la création de 6 CQP dans le secteur de la production et 1 CQP en vente et 1 CQP en maintenance.

⁹² En réalité il existe 23 UFR plus un institut des sciences pharmaceutiques à Lyon.



Graphique n° 15 : Evolution des effectifs inscrits à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Caen par cycle

Source : Université de Caen Basse-Normandie

Par sa taille, l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen se classe dans la moyenne des facultés de pharmacie françaises. En 2006-2007, elle totalisait 885 étudiants dont 45 % en premier cycle, 22 % en second cycle et 26 % en troisième cycle, les 7 % restants concernant les formations complémentaires et continues dispensées par l'UFR.

2.2.1.1.1. La formation de Docteur en Pharmacie

Les deux premières années de formation de Pharmacien composent le premier cycle du cursus. La première année se focalise sur la préparation au concours de pharmacie. La réussite à l'épreuve est régie par le dispositif du Numerus Clausus⁹³ (90 places en 2006) et permet aux étudiants reçus de poursuivre leur formation en deuxième année. Au cours du 1^{er} cycle, les enseignements sont communs à tous les étudiants. Il s'agit de la Formation Commune de Base (FCB).

Pendant le deuxième cycle, les enseignements de FCB sont poursuivis lors de la troisième et de la quatrième année. En parallèle à cette formation commune, les étudiants spécialisent leur cursus à travers le choix de deux Unités d'Enseignements (UE). En fin de quatrième année, les étudiants décident de la filière dans laquelle ils veulent être intégrés l'année suivante : l'officine, l'internat⁹⁴, l'industrie ou la recherche.

⁹³ Chaque année, le nombre de places offertes aux concours de pharmacie est fixé par arrêté ministériel. Le nombre de places est réparti par UFR sur le plan national.

⁹⁴ Son intégration est soumise à la réussite au concours national de l'internat.

Le troisième cycle débute par une cinquième année comprenant pour tous les étudiants un dernier trimestre de FCB suivi d'un stage Hospitalo-Universitaire (HU) de 12 mois à mi-temps.

La **filière officinale** représente plus de 55 % des effectifs de quatrième année. Le succès de cette formation est lié d'une part aux débouchés de fin d'étude très intéressants⁹⁵ et d'autre part à la durée minimale de la formation (6 ans post bac).

Le deuxième parcours des étudiants est celui de l'**internat** (36 %) - cf. encadré. Les étudiants reçus au concours d'internat rejoignent à l'issue de leur cinquième année un service hospitalier et débutent leur Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) en pharmacie hospitalière ou bien en pharmacie industrielle et biomédicale ou encore en pharmacie spécialisée.

Comprendre le dispositif de l'Internat en pharmacie

L'interne en pharmacie est en fait un praticien en formation. Il participe activement au bon déroulement du service ou de l'entreprise, selon le choix de sa filière et de son stage. Quelle que soit la filière, l'internat se compose de 8 semestres.

Les différentes spécialités ouvertes aux internes concernent 4 Diplômes d'Etudes Spécialisées (DES). Trois d'entre eux concernent directement la filière "médicament" :

- La pharmacie hospitalière a comme première vocation de former les internes à l'exercice de la pharmacie à l'hôpital. Il existe néanmoins d'autres débouchés : Inspection de la pharmacie, DRASS, AFSSAPS, industrie pharmaceutique, recherche...
- La pharmacie industrielle et biomédicale forme, en théorie, les internes à un exercice industriel. Néanmoins, la proportion d'internes s'engageant dans ce créneau s'avère peu élevée. La pharmacie hospitalière est finalement le principal débouché de la filière PIBM.
- La pharmacie spécialisée s'assimile à une formation ouverte, "à la carte".
- La biologie médicale.

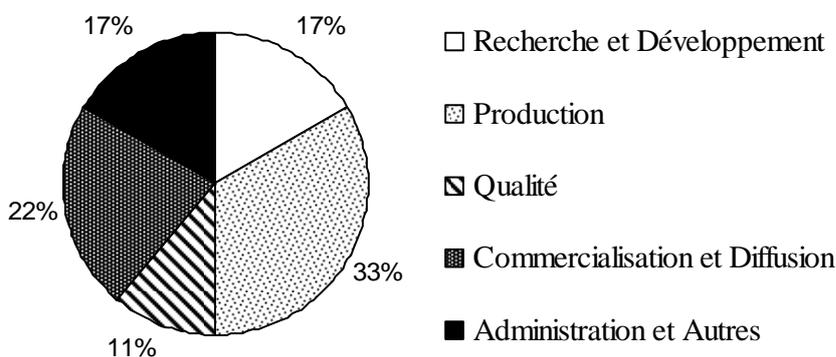
Parmi les 24 UFR de Sciences Pharmaceutiques au niveau national, celle de Caen a obtenu en 2006 le meilleur taux d'admission au concours d'internat. De fait, pour l'année 2006/2007, les effectifs dans cette section sont en forte augmentation en raison de l'attraction exercée par cette formation sur les étudiants des régions alentours.

La **filière industrielle** est une formation dont la sixième année est réalisée à l'Institut d'Administration des Entreprises (IAE) de Caen. Ce partenariat permet aux étudiants concernés de valider deux diplômes : celui de Docteur en Pharmacie ainsi que le Master 2 Administration des Entreprises. Cette formation offre de nombreux débouchés en raison de la pénurie de pharmaciens industriels. Ce cursus est suivi par seulement 6 % des effectifs de l'UFR qui développe des rencontres entre les étudiants et des professionnels de la filière afin d'informer sur les débouchés multiples qu'offre l'industrie pharmaceutique.

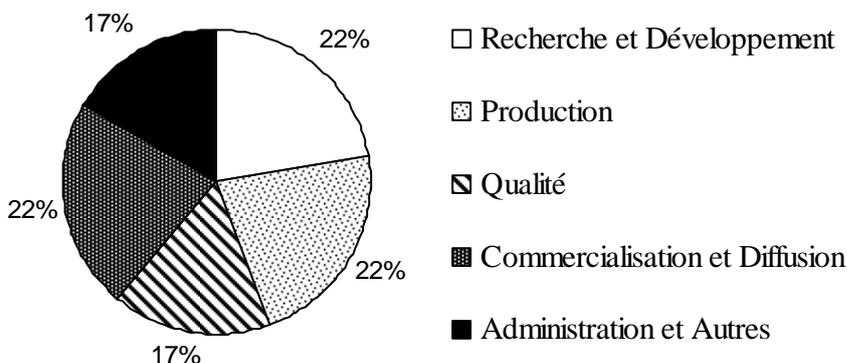
⁹⁵ Contexte de pénurie de pharmaciens et de pharmaciens-adjoints, image davantage attractive en par rapport aux autres filières...

En 2007, l'UFR de Sciences pharmaceutiques de Caen a réalisé une enquête concernant les promotions 2002 à 2006 visant à mener un suivi du devenir des étudiants de la filière Industrie et servir en quelque sorte de relais entre les anciens et les nouveaux étudiants de cette filière⁹⁶.

L'enquête révèle que, globalement, les personnes exercent une activité professionnelle dans le même secteur d'activité que celui où elles ont effectué leur stage de 6^{ème} année. Au plan détaillé, celles qui ont effectué leur stage en production (soit un tiers des stages) ont eu la possibilité de changer de secteur d'activité, notamment vers la qualité. Concernant la situation actuelle, la répartition entre les différents secteurs d'activités apparaît équilibrée.



Graphique n° 16 : Répartition des étudiants enquêtés des promotions 2002 à 2006 en stages de 6^{ème} année par secteurs d'activité (conformément à la classification établie par le LEEM)⁹⁷
 Source : Enquête UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen



Graphique n° 17 : Répartition des étudiants enquêtés des promotions 2002 à 2006 selon leur situation professionnelle actuelle par secteurs d'activité (conformément à la classification établie par le LEEM)
 Source : Enquête UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen

⁹⁶ Résultats sur la base de 18 réponses sur 39 anciens étudiants interrogés au 31 juillet 2007.

⁹⁷ **Recherche et Développement** : y compris Coordinateur d'essais cliniques, Responsable d'études cliniques.

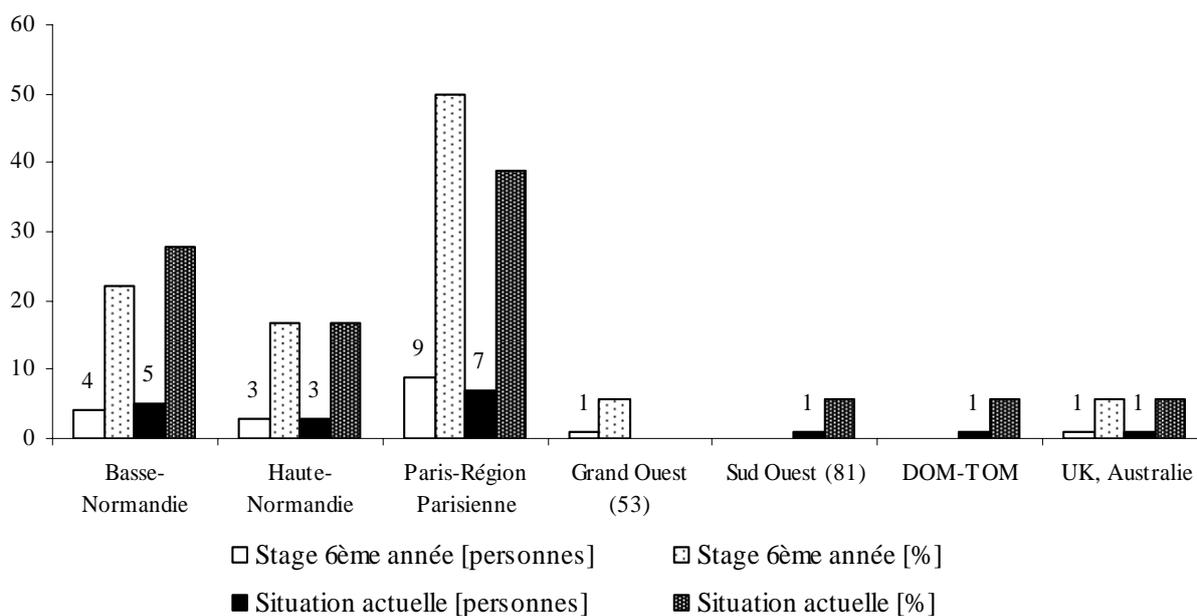
Qualité : y compris Spécialiste qualité opérationnelle.

Commercialisation et Diffusion : y compris Marketing, Chargé d'études marketing, Chef produits.

Administration et Autres : y compris Affaires réglementaires et Enregistrement, Veille concurrentielle.

La quasi-totalité des étudiants ayant répondu à l'enquête sont recrutés par de grandes entreprises de l'industrie pharmaceutique. Notons que 8 anciens étudiants de l'UFR sur 18 exercent actuellement leur activité professionnelle au sein de l'entreprise où elles ont effectué leur stage de 6^{ème} année.

Au plan géographique, la majorité des personnes ayant été formées à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen a trouvé un emploi dans des régions proches de la Normandie. Environ 40 % des personnes exercent leur activité professionnelle à Paris ou en Région Parisienne du fait de la prédominance des secteurs de la Commercialisation, de la Diffusion et d'Administration. Environ 45 % exercent en Normandie (sites de production).



Graphique n° 18 : Répartition géographique des étudiants enquêtés des promotions 2002 à 2006

Source : Enquête UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen

L'enquête indique également que la fourchette de rémunération est comprise entre 30 et 50 kilos euros par an.

Par ailleurs, il convient d'insister sur le fait que 17 anciens étudiants sur 18 avaient poursuivi des formations complémentaires suivies, en l'occurrence à l'IAE (faisant partie intégrante du cursus universitaire des étudiants des promotions 2002 à 2005) en vue de l'obtention d'un MAE (Master d'Administration des Entreprises), anciennement DESS CAE (Certificat d'Aptitude à l'Administration des Entreprises). Avec le recul, la plupart des étudiants qui se sont exprimés dans cette enquête jugent cette formation pluridisciplinaire très bénéfique. Les acquis se sont avérés utiles dans le travail quotidien, ayant permis d'acquérir une connaissance générale de l'Entreprise, de son fonctionnement. Elle fut également enrichissante du fait de contacts avec des étudiants issus d'autres formations que la filière pharmaceutique.

Dans le cadre de cette enquête, certains points ont été mis en exergue comme la nécessité d'une bonne maîtrise des langues étrangères et notamment de l'anglais dans l'Industrie Pharmaceutique. Par ailleurs, elle a également révélé l'importance

des contacts entre l'UFR et l'Industrie Pharmaceutique (interventions extérieures, visite...).

La **filière recherche** est le choix de seulement 3 % des étudiants de quatrième année. Le cursus des étudiants se poursuit, en sixième année, par un Master 2 Recherche, puis ensuite, pendant trois ans, par la préparation d'une thèse de recherche en laboratoire.

2.2.1.1.2. Les formations proposées par le département de formation continue et professionnelle

Le département de formation continue et professionnelle de l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen propose sept diplômes en lien avec le milieu pharmaceutique : une Licence Professionnelle et sept Diplômes d'Université (DU).

a) La licence professionnelle de visiteur médical

Ce diplôme est ouvert à toute personne possédant un Bac+2 aussi bien en formation continue qu'en formation initiale. Le visiteur médical a pour fonction de promouvoir les médicaments d'une entreprise pharmaceutique auprès des médecins généralistes. Afin de préparer les étudiants à leur futur emploi, la formation s'achève par un stage pratique de 14 semaines.

b) Les six Diplômes Universitaires (DU) dispensés en formation continue et professionnelle

Les formations donnant accès à un DU sont courtes (volume horaire variant entre 100 et 170 heures) et sont en majorité destinées aux Docteurs en Pharmacie qui souhaitent spécialiser ou réorienter leurs compétences. Voici les six DU proposés par l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen :

- 1 - assistance pharmaceutique au malade et à la personne âgée à domicile ;
- 2 - orthopédie ;
- 3 - pharmacie vétérinaire ;
- 4 - pharmacie et aide humanitaire ;
- 5 - gestion de la qualité dans les structures de santé ;
- 6 - recherche et développement sur les médicaments.

2.2.1.2. Le Brevet Professionnel de Préparateur en Pharmacie

La formation au Brevet Professionnel (BP) de Préparateur en Pharmacie est dispensée par le Centre Interprofessionnel de Formation de l'Artisanat du Calvados du (CIFAC) et par le centre privé Cours de Préparateurs en Pharmacie (C2P) à Iffs. Cette formation en apprentissage s'adresse aux titulaires d'un baccalauréat général ou technique et aux détenteurs d'un CAP "Employé en Pharmacie" ou d'un Brevet d'Etude Professionnel (BEP) "Carrières Sanitaires et Sociales". Pour les bacheliers, la durée d'apprentissage est de deux ans (voire trois si l'étudiant en fait la demande). Pour les diplômés d'un niveau V (BEP, CAP), le cursus débute par une année

supplémentaire de remise à niveau dans les domaines scientifiques (année de Mention Complémentaire). Le BP de Préparateur en Pharmacie correspond officiellement à un diplôme de niveau IV bien que certains étudiants réalisent deux années post-bac (niveau III).

A la différence du simple employé, le Préparateur en Pharmacie est habilité à servir la clientèle sous le contrôle du Pharmacien. Il doit notamment analyser la demande et l'ordonnance des malades, les conseiller et les servir. Néanmoins, ses missions dépassent l'aspect commercial car il est également chargé de l'approvisionnement de l'officine en médicaments, de la fabrication des préparations prescrites et de leur conditionnement.

Afin de conférer aux étudiants les compétences nécessaires au poste polyvalent de Préparateur en Pharmacie, la formation s'articule autour des domaines de la chimie, biochimie, microbiologie, immunologie, botanique, pharmacologie, toxicologie, homéopathie, phytothérapie, dispositifs médicaux, galénique, législation, gestion, communication, etc.

La formation de deux ans après le baccalauréat apparaît insuffisante pour certains professionnels du secteur. Dans ce cadre, au niveau national, des discussions sont en cours en vue de repenser cette formation qui pourrait déboucher à terme sur un diplôme de niveau IV et un autre de niveau III.

Le nombre d'élèves poursuivant le BP "Préparateur en pharmacie" représentait 109 personnes au CIFAC en 2006-2007 (tous contrats confondus) et 84 au C2P.

2.2.1.3. Le projet de licence professionnelle Procédés et Technologies Pharmaceutiques

Le département "Génie Chimique - Génie des Procédés" de l'Institut Universitaire Technologique (IUT) de Caen, en collaboration avec l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen et le lycée professionnel Sauxmarais de Cherbourg-Tourlaville, porte actuellement un projet de licence professionnelle intitulée Procédés et Technologies Pharmaceutiques. Cette formation potentiellement unique en Normandie se démarque des autres licences professionnelles existantes davantage axées sur la chimie fine et analytique.

Ce projet, qui ambitionne d'être concrétisé pour la rentrée 2008-2009, a pour objectif de former des cadres moyens maîtrisant les technologies liées à la conception, à la formulation et à la production industrielle de médicaments. Les compétences acquises offrent également des débouchés dans les secteurs de la phytopharmacie et de la cosmétologie.

La licence professionnelle s'adresse, en formation initiale, aux titulaires d'un Diplôme Universitaire de Technologie (DUT) "Génie Chimique - Génie des procédés", Chimie, Génie biologique ou Mesures physiques, d'une Licence (L2) en Chimie, Biologie ou encore d'un Brevet de Technicien Supérieur (BTS) Chimie, Biologie, Qualité - Industries alimentaires et Bio-Industries.

En formation professionnelle, la formation est ouverte aux titulaires d'un Diplôme d'Etudes Universitaires Scientifiques et Techniques (DEUST), d'un Diplôme

de Premier Cycle Technique (DPCT) en Génie biologique ou Génie des procédés et tous les diplômes de niveau inférieur ou égal au niveau III ayant des compétences professionnelles en adéquation avec les pré-requis de la formation.

Il est important de mettre en avant que ce projet est le fruit d'un partenariat multipartite entre les établissements d'enseignement supérieur concernés et des acteurs professionnels de la filière pharmaceutique régionale.

2.2.2. Les formations pouvant déboucher sur un emploi dans l'industrie pharmaceutique

Dans cette partie, la présentation des différentes formations dispensées en région n'est pas détaillée. Le recensement fait des différents diplômes n'a pas vocation à l'exhaustivité. De plus, ne sont pas abordées les formations donnant accès aux activités supports de l'industrie pharmaceutique (marketing, comptabilité, ressources humaines...). Ce choix se justifie d'une part en raison de la non spécificité pharmaceutique de ces formations et d'autre part du fait de l'absence en région de sièges sociaux des entreprises pharmaceutiques⁹⁸.

2.2.2.1. Les formations de niveaux IV et V

En raison de leur nature professionnalisante, ces diplômes ouvrent bien souvent directement sur un emploi dans le milieu professionnel. Néanmoins ces formations permettent aussi la poursuite des études vers un diplôme de niveau III.

Par exemple, le Lycée professionnel Sauxmarais de Tournaville dispense deux diplômes en lien avec les secteurs pharmaceutique, cosmétique, agro-alimentaire et chimique : le BEP Métiers des Industriels des Procédés, ainsi que le Baccalauréat Professionnel (Bac Pro) Industries des procédés.

Le Lycée Napoléon de L'Aigle avec son Bac-Pro Bio-Industries de Transformation forme pour sa part des opérateurs de fabrication pour les bio-industries, les industries agroalimentaires, les industries pharmaceutiques, les industries cosmétiques...

2.2.2.2. Les formations Post-Bac (niveau III minimal)

Il existe également toute une série de formations post-bac qui ne destinent pas spécifiquement à la filière pharmaceutique mais dont cette dernière est un débouché parmi d'autres. Les structures de formations concernées sont :

- l'Institut de Biologie Fondamentale Appliquée (IBFA) de l'Université de Caen qui forme des biologistes et biochimistes de différents niveaux ;
- le lycée Jean Rostand à Caen qui dispense un BTS Bio-analyses et Contrôles ;
- l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen (ENSICAEN) avec notamment son Master Recherche en Chimie Organique ;

⁹⁸ Seul le Groupe Bateau (dont les Laboratoires Gilbert) possède un siège social en Basse-Normandie.

- l'Ecole Doctorale Normande de Chimie-Biologie (EDNCB) qui forme à la recherche les doctorants en chimie et en biologie ;
- l'UFR de Sciences qui permet de préparer des chimistes de différents niveaux à différentes spécialités ;
- l'IUT de Caen avec les Diplômes Universitaires Technologiques (DUT) *Génie biologique, Génie chimique, Génie des procédés, Hygiène sécurité environnement, Organisation et génie de la production* et avec sa licence professionnelle de *biotechnologies spécialité métier du génie biologique* ;
- l'Ecole d'Ingénieurs de Cherbourg (EIC) avec son M2 *Responsable d'activités en ambiance contrôlée* ou son diplôme de recherche technologique *Production industrielle et environnement contrôlé*.

Le DUT "Génie Chimique - Génie des Procédés"⁹⁹ proposé par l'IUT de Caen répond aux attentes industrielles de domaines transformant la matière comme la chimie, l'environnement, l'agroalimentaire et la bio-industrie, la pharmacie et cosmétique...

Le technicien supérieur en Génie Chimique - Génie des Procédés peut intégrer ces secteurs comme responsable de fabrication, technico-commercial, technicien de bureau d'étude ou de recherche et d'essais sur installations pilotes (mise au point de procédés nouveaux)...

Les principales disciplines du Génie des procédés constituant la base de l'enseignement concernent :

- le transfert des fluides et des solides,
- l'énergétique et les échanges thermiques,
- les bio-réacteurs (enzymatiques et microbiens),
- les procédés de séparation et de purification (distillation, extraction, absorption, décantation, filtration, ...),
- la conduite et le contrôle des procédés, l'automatique.

La formation est assurée par des enseignants et des professionnels (dont des responsables de l'industrie pharmaceutique et cosmétique régionale) et réserve une place importante aux travaux pratiques (41 %). Elle se décompose en 4 semestres répartis sur deux ans (33 semaines en 1^{ère} année et 27 semaines en 2^{nde} année).

2.3. Une recherche publique fortement impliquée dans la filière pharmaceutique

Dans le cadre de la présente étude relative à la filière pharmaceutique, il est apparu un fort potentiel de recherche publique en Basse-Normandie notamment dans de nombreuses disciplines telles que la biologie médicale, la chimie

⁹⁹ Le "Génie Chimique - Génie des Procédés", est une science de l'industrialisation. On peut définir le Génie des Procédés comme la conception et la mise en œuvre des procédés de traitement de la matière à l'échelle industrielle.

thérapeutique, l'imagerie médicale, les neurosciences... dont certains travaux concernent directement notre thématique d'étude.

De ce fait, le rapporteur a souhaité consacrer un chapitre détaillé consacré aux équipes de recherche publique bas-normandes intéressées par la filière afin d'évaluer leur degré d'implication dans ce domaine tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée. Ce panorama très complet montre certes différents niveaux d'implications des laboratoires dans le domaine pharmaceutique. Néanmoins, il est important de relever l'existence de démarches pluridisciplinaires qui conduisent à des projets réellement valorisables.

Loin d'être uniformes, les thématiques abordées et les compétences s'avèrent, dans ce domaine, très variées. En effet, les travaux de certains laboratoires portent sur des recherches situées très en amont du médicament (chimie organique par exemple) ; ils concernent ainsi les premières phases d'identification et de synthèse de molécules potentiellement intéressantes du point de vue thérapeutique puis leur production voire leur modification. D'autres équipes de recherche étudient davantage l'effet biologique de molécules sélectionnées ou l'exploration de nouvelles voies thérapeutiques notamment dans la lutte contre le cancer ou les neurosciences, disciplines dans lesquelles la Basse-Normandie présente des compétences avérées. Nous verrons que dans ce dernier cas, des travaux récents visent à découvrir de nouveaux modèles appliqués à l'animal avant la phase d'administration chez l'homme.

Ce potentiel très riche et varié est à l'origine de la pluridisciplinarité des thématiques de recherche universitaire en Basse-Normandie dans le domaine pharmaceutique. Mais, au-delà de la recherche autour de solutions thérapeutiques, les compétences des laboratoires bas-normands portent également sur des travaux qui concernent des produits "frontières"¹⁰⁰ comme les cosmétiques, les compléments alimentaires ou les dispositifs médicaux.

Sur la période 2004-2007¹⁰¹, parmi les neuf pôles fédérateurs de la recherche bas-normande associant l'Université de Caen Basse-Normandie, l'ENSICAEN ainsi que les grands équipements de recherche que sont le GANIL et CYCERON, quatre d'entre eux rassemblaient les laboratoires en lien direct ou indirect avec la thématique du médicament, à savoir :

- le pôle Biologie fondamentale et appliquée,
- le pôle Imagerie physiologique et métabolique,
- le pôle Chimie organique et catalyse,
- le pôle Biologie médicale et épidémiologie.

Dans le cadre du Contrat de Projets Etat-Région 2007-2013 et du projet d'établissement de l'Université de Caen pour la période 2008-2011, une nouvelle structuration de la recherche bas-normande est proposée. Celle-ci apparaît

¹⁰⁰ Terme juridique officiellement consacré par le code communautaire pour désigner les produits non considérés comme des médicaments mais qui exercent toutefois des fonctions nutritionnelles (les compléments alimentaires), diététiques, physiologiques (cosmétiques) ou mécaniques (dispositifs médicaux) qui ne relèvent pas de la législation relative au médicament.

¹⁰¹ Telle est la période du Contrat Quadriennal de Développement de l'Université de Caen.

dorénavant partagée par tous les établissements de recherche et d'enseignement supérieur en région ainsi que par les institutionnels financeurs (Etat et Conseil Régional dans le cadre de la contractualisation précitée) ; cette structuration a d'ailleurs été initiée par la constitution du projet de Pôle Régional d'Enseignement Supérieur (PRES) bas-normand regroupant les établissements d'enseignement supérieur et grands équipements de recherche en région. La recherche est désormais structurée en trois grands pôles. Le premier, le pôle **Bio-imagerie, Environnement et Bio-vigilance** se trouve directement concerné par la problématique du présent rapport. Il est lui-même constitué de trois axes dont deux concernent au premier chef notre sujet : "**Biologie intégrative, Santé et Chimie pour le vivant**" et "**Neurosciences et Imagerie de Santé**". Le troisième pôle¹⁰² intitulé **Ions, Matière, Matériaux** est également concerné par notre problématique du fait des travaux d'un laboratoire de l'ENSICAEN spécialisé en Chimie Thio-organique qui intervient le plus en amont de notre réflexion.

Au sein du pôle universitaire "Bio-imagerie, Environnement et Bio-vigilance" concerné au premier chef par les thématiques autour du médicament, l'axe de recherche "Biologie intégrative, santé et chimie pour le vivant" regroupe six équipes en biologie, six équipes en médecine et une équipe de recherche dans le secteur pharmaceutique. Ce fort potentiel de recherche dans le domaine biomédical a permis la constitution et sa labellisation par le Ministère de la Recherche d'un Institut Fédératif de Recherche (IFR 146)¹⁰³ sur le thème "**Interactions Cellules-ORganismes-Environnement**" (ICORE). L'IFR présente deux axes structurants - l'axe "Cancer, Santé" d'une part et l'axe "Biotechnologies axées sur les sciences de l'environnement" d'autre part qui travaillent en collaboration autour de deux niveaux d'approche : "Interactions cellules-cellules" et "Interactions organismes-environnement".

Un IFR a notamment pour objectif d'impliquer davantage le monde industriel par une plus grande mobilisation et valorisation de la recherche ainsi qu'une mise en commun des différentes compétences et savoir-faire des équipes de recherche. Cela passe notamment par le développement de "plateaux techniques" et de centres de ressources¹⁰⁴ reposant sur la mutualisation d'équipements lourds et la valorisation de la recherche. Ces plateaux techniques ou centres de ressources communs sont des lieux d'échanges pluridisciplinaires et d'interfaces entre équipes pouvant générer de nouveaux potentiels voire programmes de recherche.

Cette nouvelle structuration doit permettre une meilleure lisibilité dans les travaux sur le cancer, la biochimie et la microbiologie. Les méthodologies à

¹⁰² Le second pôle concerne la thématique **Homme, Mémoire et Echanges Sécurisés** qui ne concerne pas la présente étude.

¹⁰³ Un IFR a pour vocation de rassembler des équipes de recherche autour d'une stratégie commune pour renforcer la synergie entre elles, augmenter la visibilité de leurs travaux et optimiser l'usage des moyens techniques dont elles disposent. ICORE est le premier IFR bas-normand. Notons qu'il existe un IFR important à Rouen (pôle peptides) dirigé par Hubert VAUDRY (collaborations actives dans le cadre de l'école doctorale, le réseau LARC...).

¹⁰⁴ A l'instar par exemple d'Algobank-Caen, la plus importante collection de microalgues au niveau national, énorme vivier de molécules à intérêt potentiel, de la tumorothèque autour du CHU et du Centre de Lutte contre le Cancer ou encore du réseau de registre des cancers qui constitue l'outil de base des laboratoires d'épidémiologie de l'université.

développer concernent tout particulièrement la post-génomique¹⁰⁵, élément majeur pour la découverte de nouvelles molécules à portée thérapeutique, les compétences analytiques pour les recherches de traceurs radioactifs synthétisés par les laboratoires (tel le GANIL) ou naturels ou encore l'histo-imagerie quantitative¹⁰⁶.

Sept équipes actuelles de l'IFR s'avèrent plus particulièrement concernées par la problématique du médicament¹⁰⁷.

2.3.1. Les principaux laboratoires universitaires impliqués

2.3.1.1. De la chimie organique aux premières briques du médicament

Discipline située au carrefour de nombreux secteurs d'activités dont la pharmacie et la cosmétique, la chimie moléculaire ou organique représente une compétence d'enseignement supérieur et de recherche particulièrement développée en Basse-Normandie et plus largement dans le cadre d'une structuration normande. Face aux nouvelles méthodes de découvertes de médicaments dans le cadre du développement des biotechnologies avec notamment les apports récents de la génomique et la protéomique¹⁰⁸, la chimie thérapeutique n'est pas pour autant condamnée au déclin ; elle restera selon des experts la base de l'activité pharmaceutique ; y associer de nouveaux outils issus de la biologie moléculaire ouvre des perspectives dans le développement de traitements thérapeutiques.

2.3.1.1.1. Le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT)

Seul laboratoire du pôle **Ions, Matière, Matériaux** concerné par notre problématique, le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (LCMT) est

¹⁰⁵ La post-génomique correspond à la compréhension et à l'utilisation systématique des données acquises sur le génome. Cette nouvelle étape de la recherche présente des difficultés scientifiques considérables, difficultés en tout état de cause beaucoup plus importantes que celles rencontrées au cours de l'étape précédente pour le séquençage du génome (source : Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques).

¹⁰⁶ Compétences importantes sur Caen développées autour du Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer (GRECAN) qui concernent le développement d'outils d'acquisition et d'analyse d'images microscopiques en grandes dimensions (image de biopsie par exemple) visualisables sur ordinateur et permettant d'explorer la morphologie des tissus biologiques et d'analyser leurs constituants moléculaires.

¹⁰⁷ Il s'agit essentiellement des équipes d'accueil suivantes :

- Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (S. Rault) - EA 3915,
- Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer (P.Gauduchon) - EA 1772,
- Biologie Cellulaire et Moléculaire de la Signalisation (B.Sola) - EA 3919,
- Matrice Extracellulaire et Pathologies (K.Boumediene) - EA 3214,
- Cœur et Ischémie (J.L.Gérard) - EA 3212,
- Physiologie et Ecophysiologie des Mollusques Marins (M.Mathieu) - UMR M 100 Ifremer-Université de Caen,
- Microbiologie alimentaire (M.Gueguen) - EA 3213,
- Equipe de Recherche en Physico-chimie et Biotechnologies (J.Travert) - EA 3914.

¹⁰⁸ La génomique est la science qui étudie la structure, le fonctionnement et l'évolution des génomes. La protéomique est une science récente qui étudie des ensembles de protéines (leur rôle, leur structure, leur localisation, leurs interactions) dans un organisme, un tissu ou une cellule.

une Unité Mixte de Recherche (UMR) CNRS relevant de l'ENSICAEN et de l'Université de Caen.

Il est spécialisé en synthèse organique fine, radiochimie, chimie et physicochimie de macromolécules¹⁰⁹. Ses recherches trouvent leurs applications dans les domaines du médicament, de la cosmétique mais également dans l'agrochimie et les nouveaux matériaux. Cette équipe se situe très en amont¹¹⁰ des recherches sur le médicament ; elle apporte, en quelque sorte, la première brique à la filière relayée ensuite par les travaux des pharmacologues, des biologistes puis des médecins dès qu'une molécule d'intérêt a été sélectionnée. Des travaux pointus y sont conduits visant à la préparation de nouvelles molécules et de nouveaux intermédiaires.

Les recherches portent sur la réactivité, la catalyse, la sélectivité... phases nécessaires pour la compréhension des processus fondamentaux des réactions chimiques. L'objectif est souvent de répondre à un besoin exprimé en aval. Les recherches visent à étudier l'action d'une molécule au niveau du système biologique : comment va-t-elle pouvoir se lier et pouvoir interagir ? Quel va être son rôle fonctionnel au niveau de la cellule ? Pour visualiser les recherches, le LCMT a ainsi besoin de collaborations étroites avec des biologistes et des pharmacologues.

Le LCMT est partenaire de deux réseaux interrégionaux et trois pôles (ou projets de pôles) de compétitivité.

Les effectifs du laboratoire concernent en moyenne entre 70 et 80 personnes dont 21 chercheurs et enseignants chercheurs statutaires, 14 doctorants et 5 post-doctorants. A ces chiffres s'ajoutent environ 90 stagiaires par an. Localisé à l'ENSICAEN, le LCMT se trouve en lien direct avec l'Université de Caen puisque 22 permanents sont employés par l'Université, 6 le sont par l'ENSICAEN et 10 par le CNRS. Il existe en outre des collaborations étroites avec d'autres équipes comme le CERMN, les laboratoires de la plate-forme CYCERON, l'équipe de recherche en physico-chimie et biotechnologies du Département de Génie Chimique de l'IUT de Caen et les laboratoires dans le domaine de la biologie.

Le laboratoire bénéficie en outre de bourses de recherche. Entre 2002 et 2007, on recense 6 bourses de thèses financées par le Contrat de Plan dans le cadre des réseaux PUNCH ORGA (4) et Réseau Matériaux Polymères Plasturgie (2),

¹⁰⁹ Plus globalement, les compétences du LCMT concernent :

- **l'hétérochimie** c'est-à-dire des éléments autres que le carbone, l'hydrogène et l'oxygène et plus particulièrement des spécialités développées au LCMT centrées autour de trois atomes : le soufre, le phosphore et le fluor (cf. infra) qui correspondent à des besoins très importants avec des applications en catalyse et dans le domaine des biomolécules,
- **la chimie écocompatible** en matière de solvants et activation inusuels, catalyse organométallique et organocatalyse (chimie verte),
- **les polymères et les matériaux** aboutissant à la valorisation de biopolymères ou la transformation de polymères de synthèse.

¹¹⁰ La Chimie Organique est le plus en amont de notre sujet ; elle présente deux grands types d'applications :

- la recherche de propriétés biologiques s'intégrant dans le cadre des secteurs du médicament, de l'agrochimie, la cosmétique, l'imagerie médicale et la compréhension du vivant,
- la recherche de propriétés physiques, champ qui n'est toutefois pas séparé du précédent et qui concerne les polymères, les matériaux et spécialités.

3 bourses de docteur ingénieur co-financées CNRS-Région, une bourse financée à 100 % par le Conseil Régional en cours et 4 bourses de post-doctorants dans le cadre des réseaux PUNCH ORGA et Matériaux Polymères Plasturgie (CPEP)¹¹¹.

Il existe quatre axes de recherche du LCMT en relation avec les activités biologiques brièvement développés ci-dessous.

a) *Soufre et Phosphore en synthèse et catalyse*

Le Laboratoire a acquis une réputation internationale forte en matière de chimie des molécules organo-sulfurées¹¹². Quant au phosphore en chimie fine, il donne accès à de nombreuses réactions sélectives. Ainsi, les phosphines s'avèrent d'excellents ligands¹¹³ dans le domaine du médicament.

L'activité du laboratoire est d'abord d'apporter des connaissances sur la réaction chimique soit à partir d'une approche fondamentale ou en réponse à une demande industrielle. L'objectif repose sur la mise au point de nouvelles molécules organo-sulfurées et phosphorées, d'une part en vue d'étudier leurs applications comme intermédiaires de synthèse sélectifs et, d'autre part pour leurs activités potentielles dans le domaine du médicament, de l'agrochimie ou des matériaux.

Le LCMT a récemment mis au point une réaction dénommée cyclo-addition d'assemblage de deux fragments dont le produit final a une analogie structurale avec des molécules existantes comme l'aprikalim, molécule de synthèse¹¹⁴ susceptible d'avoir un rôle dans le traitement de l'hypertension. L'approche vise à fournir des analogues¹¹⁵ susceptibles d'avoir une activité biologique renforcée par rapport à ce que l'on connaît aujourd'hui. A été également développée en liaison avec un industriel une nouvelle méthode de synthèse de formation de molécules appelées époxydes. En termes de développements pour le futur, des molécules (oxyindoles) ont été repérées comme ayant une activité anti-cancéreuse relativement remarquable.

b) *Fluor et Azote*

Cette thématique vise à synthétiser des molécules pour leurs applications en biologie ou en agrochimie : synthèse de nouveaux ligands de récepteurs, méthodologie et radiosynthèse avec des isotopes émetteurs de positons, synthèse et réactivité de molécules fluorées.

Au départ, le laboratoire était orienté sur le radio-marquage basé sur la chimie avec des émetteurs radioactifs à courte durée de vie¹¹⁶ utilisés dans l'imagerie médicale (caméras TEP ou PET). L'objectif était de développer des réactions chimiques très rapides pour rendre le plus efficace possible le diagnostic médical notamment en collaboration étroite avec CYCERON s'agissant des études autour du cerveau (maladies neuro-dégénératives, activités importantes dans le domaine des neuro-médiateurs comme ceux de l'acétylcholine impliqués dans les maladies comme Alzheimer ou Parkinson ou encore en termes de dépendance à la nicotine). Le LCMT a, depuis, développé une spécialité visant à extraire une molécule de la fleur de cytise, la cytisine, qui agit au niveau des récepteurs du cerveau comme peut le faire la nicotine ou l'acétylcholine. Un partenariat existe dans ce domaine avec la société SERVIER.

¹¹¹ Soit 2 pour un an sur la période 2002 et 2003 et 2 en cours de recrutement.

¹¹² Le soufre, un des éléments les plus abondants de la planète, est présent dans de nombreuses molécules naturelles et synthétiques aux propriétés multiples : acides aminés sulfurés (cystéine, méthionine), arômes (ail, oignon, fruit de la passion, pamplemousse, asperge, café, etc.), antibiotiques (pénicilline, sulfamides), antiviraux, pesticides, etc. ...

¹¹³ Un ligand est une molécule liée à un récepteur. Autrement dit, les récepteurs des cellules cibles sont des protéines qui ont la capacité de lier une molécule signal (ou ligand).

¹¹⁴ Molécule développée en son temps par Rhône-Poulenc avec des applications premières pour lutter contre l'ulcère.

¹¹⁵ Appelés communément "me too".

¹¹⁶ La demi-vie équivaut à 20 minutes pour le carbone par exemple.

Les travaux de recherche autour du fluor répondent notamment à la problématique des molécules d'antiviraux vite métabolisés par l'organisme¹¹⁷. Un travail de synthèse et de réactivité est alors conduit. Des relations industrielles sont concernées par ce développement en France et à l'étranger avec des tests sur des virus de types HIV ou Hépatite C. Des travaux sont également orientés sur l'inhibition d'enzymes avec des applications comme celle d'empêcher l'angiogenèse des cellules cancéreuses.

c) *Matériaux moléculaires et catalyse*

Cette thématique concerne l'élaboration, la caractérisation et l'utilisation moléculaires dans le domaine des polymères organiques, des systèmes moléculaires organisés de la reconnaissance moléculaire, des interfaces et de la formulation, de la catalyse (homogène ou supportée) sous activation micro-onde. Des travaux portent sur un polymère dénommé le kitosane extrait de la carapace de crustacés modifié chimiquement dans le cadre d'un contrat avec l'entreprise Pierre FABRE dans le domaine des articulations pour réaliser un biopolymère jouant le rôle de pansement en partenariat avec l'équipe universitaire caennaise "matrice extracellulaire et pathologies" dont un biologiste travaille au LCMT.

**Une collaboration originale entre le LCMT et le Laboratoire d'Ecophysiologie
Végétale & Agronomie (EVA)**

Les recherches menées à l'interface entre disciplines, même éloignées, apparaissent souvent sources de développements et d'innovation. Il convient d'illustrer cette affirmation par un travail réalisé dans le cadre d'une bourse post-doctorale financée par la Région Basse-Normandie au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique en lien avec le Laboratoire d'Ecophysiologie Végétale & Agronomie.

Grâce à cette collaboration qui a donné lieu à une publication en 2003 ont été mis au point des nanoparticules à base de fructanes, extraits de la chicorée, capables d'encapsuler des médicaments tels que celui utilisé dans la thérapie de l'ischémie cérébrale. Il pourrait exister des perspectives de valorisation de la prairie bas-normande par le raffinage de fructanes issue des graminées (principal sucre de réserve chez les graminées et en particulier le ray-grass).

Par ailleurs, les fructanes sont des prébiotiques reconnus, en ce sens qu'ils favorisent le développement de la flore intestinale protégeant le colon des risques de cancer. L'utilisation des fructanes de graminées dans les domaines alimentaire et pharmaceutique ouvre des pistes de développement possibles.

Ces travaux de recherche, uniques au niveau national, mériteraient d'être approfondis sur le plan scientifique dans le cadre d'un partenariat avec les compétences du CERMN autour de la vectorisation des médicaments (galénique) et le secteur industriel pharmaceutique afin de valider des perspectives économiques dans ce domaine.

2.3.1.1.2. Le Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie

Le CERMN¹¹⁸ est un laboratoire de recherche dont les travaux portent sur la chimie de synthèse vouée à la conception structurale et à la synthèse de molécules nouvelles à visée thérapeutique. Rattaché à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Caen et constitué autour d'une équipe d'enseignants-chercheurs, le centre n'a cessé de progresser et d'élargir son audience et ainsi bénéficié de

¹¹⁷ Intégrer un atome de fluor à ces molécules permet de ralentir la métabolisation et d'en accroître l'efficacité (et donc d'apporter des doses moins importantes et plus espacées).

¹¹⁸ Créé il y a 30 ans par le Professeur Max ROBBIA, le CERMN est dirigé aujourd'hui par M. Sylvain RAULT.

différents niveaux de reconnaissance. Reposant aujourd'hui sur une approche pluridisciplinaire, l'équipe a progressivement étendu ses compétences en particulier dans les domaines de l'informatique, de la modélisation moléculaire, de l'étude des relations structure/activité moléculaires et de la création et de l'analyse de banques de données. Le CERMN a en outre développé, depuis 2000, un Laboratoire Mixte de Recherche avec les Laboratoires SERVIER que nous détaillerons dans le chapitre consacré à la valorisation de la recherche.

Début 2007, les effectifs moyens du CERMN sont constitués de :

- 14 enseignants-chercheurs et 2 Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER),
- 11 IATOSS dont 5 ingénieurs,
- 15 thésards accueillis au sein du laboratoire,
- 2 post-doctorants.

Membre de l'ancien pôle de chimie organique, thérapeutique et catalyse, le CERMN entretient des partenariats scientifiques étroits avec les laboratoires de biologie et en particulier le GIP CYCERON dans le domaine des neurosciences, le GRECAN dans le domaine de la cancérologie et l'Institut de Biologie et de Biochimie Appliquée (IBBA) dans le domaine des radioéléments.

Le CERMN est une équipe de l'Ecole doctorale normande de Chimie - Biologie et participe aux réseaux interrégionaux CRUNCH ORGA et LARC¹¹⁹ Neurosciences. Il participe également à la création de l'Institut Normand de Chimie Moléculaire, Médicinale et Macro-Moléculaire (INC3M) -cf. infra- en y faisant ressortir sa particularité pharmaceutique et son expérience dans les domaines des travaux industriels. Avec la Haute Normandie, plusieurs programmes ayant trait à la chimie de synthèse multi-composantes et à la chimie de synthèse en parallèle ont été réalisés. Le CERMN a en outre participé activement au dossier de candidature d'un pôle de compétitivité normand GALIMMED. En particulier, l'un des projets du CERMN visant à la vectorisation d'anticancéreux a été retenu comme prioritaire dans le cadre de ce projet de pôle.

Concernant les soutiens, le CERMN bénéficie d'aides nationales du CNRS (actions blanches¹²⁰, Chimiothèque Nationale), des programmes nationaux (Association Française contre les Myopathies, Sidaction) et des fonds du Ministère de la Recherche.

Durant la période 2002-2006, les membres du CERMN ont été à l'origine de 97 publications internationales et plus de 130 communications orales ou affichées dans des congrès. Ils ont déposé 6 brevets. Par ailleurs, 15 thèses ont été soutenues durant les quatre dernières années¹²¹.

¹¹⁹ Lille-Amiens-Rouen-Caen.

¹²⁰ Il s'agit d'appels d'offre non ciblés.

¹²¹ Entre le 1^{er} octobre 2002 et le 1^{er} octobre 2006.

Le laboratoire représente un centre d'accueil de très nombreux étudiants et stagiaires provenant de différentes disciplines et notamment de la filière pharmaceutique. En moyenne, le CERMN accueille chaque année :

- 3 à 5 étudiants pharmaciens d'initiation à la recherche,
- 2 à 4 étudiants pharmaciens de Master 1^{ère} année,
- 1 étudiant pharmacien de Master 2,
- 2 à 3 étudiants pharmaciens en thèse d'exercice,
- 2 à 3 étudiants pharmaciens en thèse de recherche.

L'équipe accueille également des étudiants provenant d'autres filières :

- 2 à 3 étudiants stagiaires d'IUT,
- 1 à 2 étudiants stagiaires de Master 2 en chimie organique,
- 1 à 2 étudiants ingénieurs,
- 3 à 4 thésards scientifiques.

a) La Chimiothèque du CERMN : une collection de molécules à visée thérapeutique

Au-delà de la conception et de la synthèse de molécules nouvelles, le CERMN a développé le concept de **chimiothèque** et de **ciblothèque** en créant il y a près de dix ans, avec le concours de l'ANVAR, la structure ATBI (Atelier de Binding) transversale avec une équipe du GIP CYCERON. Cette structure pionnière qui a vocation à proposer aux laboratoires pharmaceutiques des molécules brevetables a constitué la première forme de création d'une chimiothèque de molécules potentiellement actives ciblée sur la sérotonine. Outre les enseignants-chercheurs du CERMN, la chimiothèque a bénéficié de la participation d'un chargé de recherche du CNRS (aujourd'hui professeur) et de la création d'emplois nouveaux de chimiothécaire et de ciblothécaire. La reconnaissance des activités de la chimiothèque par le Ministère s'est en outre traduite en 2004 par la création d'un poste d'ingénieur d'études chimiothécaire (le premier en France).

La chimiothèque a représenté le support de travaux importants dans le domaine de l'installation d'une banque de données, de la mise au point d'instruments informatiques d'utilisation et d'analyses de ces données, de la transmission via les réseaux de ces informations, du couplage de la chimiothèque avec son échantillothèque, etc. Elle comptait plus de 9 500 produits fin 2006¹²².

Les molécules de la chimiothèque sont mises à disposition des biologistes et des pharmacologues pour leurs activités de criblage. Durant la période 2002-2006, près de 2 000 produits ont été testés sur une cible biologique ; ces tests sont réalisés soit dans le cadre de programmes de recherche internes, soit dans le cadre de collaborations scientifiques (*cf.* ci-dessous). Aujourd'hui, la chimiothèque du CERMN est considérée comme l'une des plus riches chimiothèques constituées dans les laboratoires universitaires français et européens. Elle continue de s'enrichir au

¹²² A titre de comparaison, les grands laboratoires pharmaceutiques de niveau mondial disposent de plusieurs centaines de milliers de molécules.

rythme d'environ 1 000 nouvelles molécules par an. Ces substances sont issues de différents programmes de synthèse et de la collection historique du laboratoire. Une sous-chimiothèque de 980 produits sous contrat industriel a même été constituée. Par ailleurs, a été créé, en 2003, un atelier de mise en plaque de 96 puits (méthode de stockage ainsi dénommée). Actuellement 1 000 produits de la chimiothèque sont stockés sous ce format.

De manière simultanée, le CERMN s'est intéressé à la production en grand nombre de substances nouvelles. Dans ce domaine, les recherches ont particulièrement porté sur deux concepts créatifs : celui de la valorisation chimique de plates-formes innovantes et celui, plus nouveau, de parallélisation des réactions de synthèse¹²³. Cette créativité chimique se traduit chaque année par un certain nombre de publications dans les journaux internationaux de chimie organique, de pharmacochimie ou de pharmacologie. L'évolution scientifique dans ce domaine dans les prochaines années concernera surtout la recherche de la diversité et de la "drugabilité"¹²⁴ de molécules nouvelles. Sur ce point, la qualité d'une chimiothèque s'évalue à partir du nombre de molécules disponibles, de leur diversité mais aussi de leurs propriétés physicochimiques. D'importants travaux restent à mener pour prévoir le comportement biologique d'une molécule et donc sa toxicologie, son métabolisme, etc.

Les programmes de synthèse organique appliqués à des modèles pertinents ont reçu le soutien des experts nationaux et internationaux du réseau normand PUNCH ORGA qui, dans le cadre du Contrat de Plan précédent, a été une source de financement importante en matière d'équipement et de fonctionnement. Ils trouvent une application en direction de plusieurs cibles intéressant les neurosciences, la cancérologie et les maladies métaboliques. Outre des collaborations locales, ces travaux mobilisent des partenariats interrégionaux, nationaux et même internationaux. Aujourd'hui la liste des partenariats de la chimiothèque est très éloquente (cf. annexe n° 5).

La valorisation des résultats originaux de la synthèse organique est un autre point fort du CERMN en matière de recherche chimique finalisée, la structure ayant l'expérience et le savoir-faire pour répondre aux demandes des partenaires en matière de re-synthèse et de productions d'échantillons dans des quantités compatibles avec les études pharmacologiques.

Enfin, la chimiothèque du CERMN a activement participé à la création de la chimiothèque nationale en 2003 qui regroupe, à l'heure actuelle, 25 laboratoires de recherche publics et compte près de 30 000 produits. Le CERMN en est le deuxième fournisseur. Depuis 2004, le CERMN organise les journées scientifiques de la Chimiothèque Nationale qui ont lieu tous les ans à Caen. Des formations sont en outre assurées auprès des laboratoires qui souhaitent mettre en place une chimiothèque. Par exemple, des formations ont été assurées auprès des laboratoires

¹²³ C'est-à-dire la simplification des conditions de mise en œuvre d'une réaction de synthèse à un point tel que sa réalisation devienne rapide, sans résidu et sans nécessiter l'utilisation d'appareillages automatiques trop sophistiqués. L'innovation chimique provient aussi de l'originalité des structures hétérocycliques, supports de ces travaux et dont la synthèse a été mise au point au CERMN.

¹²⁴ C'est-à-dire la potentialité d'une molécule à disposer des propriétés requises pour faire un médicament.

des facultés de pharmacie de Rennes, d'Angers, de Marseille et de Clermont-Ferrand. Par ailleurs, le CERMN porte pour le compte de la chimiothèque nationale le projet de création d'une chimiothèque européenne¹²⁵, projet fortement soutenu par le CNRS qui met à disposition, depuis début 2007, un Ingénieur Projet Européen à mi-temps. L'objectif est de pouvoir déposer dans le cadre du 7^{ème} Plan Cadre de Recherche et Développement (PCRD) un dossier dans le courant de l'année 2008. Tous les contacts pris à Bruxelles sont très encourageants et l'appui du Conseil Régional sera vraisemblablement sollicité pour aider au management de ce dossier. Le budget prévu en matière d'équipement pour ce projet est de l'ordre de 10 millions d'euros.

b) Vers une nouvelle structuration du CERMN

Dans le cadre du futur contrat d'établissement, les projets scientifiques s'appuient sur les points forts du CERMN développés ces dernières années. Sont ainsi concernés les travaux de synthèse organique appliqués à la conception et à la création de chimiothèques généralistes ou spécialisées originales à haute diversité moléculaire créées à partir de plates-formes innovantes. Un effort sera porté en direction des cibles thérapeutiques dans les domaines de la cancérologie, des neurosciences et des maladies métaboliques. Cet ensemble associera des travaux de chimie, de modélisation moléculaire, de criblages réels ou virtuels de manière à proposer non pas de simples substances chimiques ou des touches mais davantage des têtes de série à haute valeur ajoutée.

Tous ces travaux pourront être regroupés dans trois grands thèmes de recherche intitulés :

- synthèse orientée par la diversité et la drugabilité de chimiothèques originales (SOD2),
- pharmacomodulation pour l'optimisation de touches (POT),
- nouvelles méthodes de modélisation moléculaire : applications aux criblages virtuels et QSARs¹²⁶ (NM3).

Cette nouvelle structuration des projets repose sur une complémentarité entre les compétences en chimie thérapeutique et celles en modélisation moléculaire. Les résultats obtenus laisse augurer la poursuite de l'accroissement du Laboratoire Mixte de Recherche avec SERVIER. De même, le développement de la Chimiothèque Nationale et la création d'une chimiothèque européenne feront également partie des programmes privilégiés.

Concernant les investissements, de nouveaux locaux pour la partie laboratoire de chimie du CERMN vont prochainement être construits à proximité de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques. A la fin de cette opération désormais prévue pour 2008, l'ensemble consacré à l'enseignement et à la recherche des sciences pharmaceutiques sera alors regroupé sur un même site, boulevard Becquerel à

¹²⁵ Dans le cadre de cette préparation, un premier consortium de 21 laboratoires européens a déjà été créé.

¹²⁶ Ou relations quantitatives structure-activité. Ce sont des modèles mathématiques simplifiés d'interactions complexes chimiques-biologiques. Ils pourraient servir notamment de modèles prédictifs pour la classification chimique et l'évaluation du risque.

Caen. En revanche, comme initialement prévu dans le projet, la séparation avec les deux sociétés de valorisation, Synthéval et BoroChem doit s'envisager. Selon la direction du laboratoire, le regroupement sur un seul site de structures de recherche et de valorisation (actuelles ou futures) ainsi que le contexte de mutualisation et de mise en synergie des compétences et des moyens qui en découlait constituait un élément original tant en France qu'à l'étranger. Pour le préserver, une idée consisterait à installer dans le futur ces deux structures privées à proximité du site Becquerel.

S'agissant des projets d'équipement en matériel scientifique, le CERMN s'inscrit dans les programmes interrégionaux avec la Haute-Normandie (dans le cadre notamment du CRUNCH'ORGA ou du projet d'INC3M - cf. infra). Ils portent sur l'acquisition d'appareils d'analyse (RMN, chromatographie, calculateur...).

Sur le plan humain, 3 à 4 postes de Maîtres de Conférence sont à pourvoir en 2007-2008. Un renforcement des compétences dans le domaine de la chimie analytique devient indispensable et le rattachement au CERMN de postes d'enseignants-chercheurs vacants ou susceptibles d'être vacants dans cette discipline à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques sera demandé puisqu'il n'existe pas de laboratoire de recherche dans ce domaine à Caen.

Enfin, dans le cadre du projet d'établissement de l'Université de Caen pour la période 2008-2011, le CERMN va recentrer ses activités sur son cœur de métier à savoir **la pharmacochimie et la modélisation moléculaire**. Par conséquent, les compétences autour de la pharmacologie devraient acquérir leur propre reconnaissance et se regrouper avec le laboratoire dirigé actuellement par le Pr CHICHERY "Physiologie du comportement des céphalopodes", la nouvelle équipe devant prendre le nom de "Groupe Mémoire et Plasticité comportementale" (GMPC). Toutefois, les liens avec les équipes de chimie et de modélisation du CERMN resteront étroits (4 enseignants-chercheurs quitteront le CERMN pour former cette équipe) - cf. infra. Cette évolution est également conforme aux attentes des industriels et notamment du groupe SERVIER, partenaire du CERMN, qui souhaiterait voir affirmées en Basse-Normandie des compétences pointues en pharmacologie.

2.3.1.2. La recherche autour de la biologie

La Basse-Normandie se distingue tout particulièrement par son potentiel de recherche dans le domaine biomédical qui fédère aujourd'hui, via l'IFR ICORE, des laboratoires et des plateaux techniques reconnus. Une partie des travaux conduits concerne directement la filière pharmaceutique par le biais notamment des recherches autour du cancer, de la biochimie et de la microbiologie. Il paraît opportun de présenter brièvement les laboratoires qui semblent les plus au cœur de notre problématique ainsi que leurs grands axes de recherche en la matière.

2.3.1.2.1. Le Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer (GRECAN)

Localisé sur le site du Centre de Lutte contre le Cancer François BACLESSE, le Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer (GRECAN) EA 1772 dirigé par M. Pascal GAUDUCHON est une équipe de recherche rattachée à l'UFR des Sciences

Pharmaceutiques de l'Université de Caen Basse-Normandie. Une convention établie en 1993 officialise ce partenariat de recherche entre les deux institutions. Reconnu par le Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie depuis 1994, le GRECAN rassemble des enseignants-chercheurs, chercheurs cliniciens, ingénieurs et techniciens de recherche issus de l'UFR des sciences pharmaceutiques, de l'UFR de Médecine, de l'IUT de Caen (Mesures Physiques), du Centre Hospitalier Universitaire, du Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse et de l'INSERM. Il a pour objectif de contribuer à la lutte contre le cancer par l'identification des facteurs de risque et l'innovation en termes d'outils diagnostiques et de thérapeutiques. Le caractère pluridisciplinaire des recherches menées combiné à une forte implantation hospitalière, des interactions de plus en plus fortes avec la recherche clinique et un plateau technique reconnu et performant constituent des atouts majeurs. L'effectif du GRECAN début 2007 est de 60 salariés (correspondant à 38 équivalents temps plein).

Le laboratoire est l'une des équipes constitutives de l'IFR ICORE en Basse-Normandie et participe à ses projets transversaux dont celui concernant les thérapies innovantes. Il est également impliqué dans la formation par la recherche dans le cadre notamment de l'Ecole Doctorale Normande Chimie-Biologie. Le GRECAN est aussi membre du Canceropôle Nord-Ouest. Le laboratoire est partie prenante dans le projet de pôle de compétitivité normand GALIMMED.

Les travaux de recherche s'appuient sur les thématiques suivantes :

- **Etiologie des cancers : professions agricoles, environnement.** Le programme concerne l'étude et la caractérisation des facteurs de risques professionnels de cancers en milieu agricole grâce à l'utilisation combinée d'enquêtes épidémiologiques (étude AGRICAN)¹²⁷, de la mesure de biomarqueurs et d'études métrologiques et ergonomiques,
- **Réponse toxique des cellules épithéliales et cancérogenèse des voies aérodigestives supérieures :** Identification des mécanismes d'action génotoxiques au sein des épithéliums malpighiens et la réponse cellulaire consécutive à l'exposition à différents facteurs de stress - Recherche de marqueurs pour le dépistage et la prise en charge thérapeutique de ces cancers,
- **Biologie et thérapies innovantes des cancers localement agressifs,** unité qui a pour objectif d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques dans le cadre de localisations tumorales au pronostic défavorable pour certains types de cancers bien identifiés,
- **Histo-imagerie quantitative** ou recherche en imagerie cellulaire et tissulaire qui a pour but de développer des outils automatisés de visualisation et de quantification spécifiquement dédiés à l'histométrie et à la cytométrie en oncologie clinique et expérimentale. Les travaux portent également sur l'application de ces outils au dépistage et à la recherche de marqueurs diagnostiques et pronostiques, et à l'étude des interactions tissulaires et cellulaires au sein des tumeurs.

¹²⁷ Cf. avis et rapport du CESR de décembre 2004 sur la prévention des risques professionnels en Basse-Normandie dans lesquels l'étude AGRICAN était développée et encouragée.

Seules les deux dernières thématiques apparaissent directement concernées par la présente étude pour lesquelles nous allons présenter les recherches en cours et les projets.

a) *Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers Localement Agressifs*

L'Unité "Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers Localement Agressifs" regroupe des chercheurs, techniciens et cliniciens travaillant sur l'étude des tumeurs localement agressives de sombre pronostic et de là, l'identification et la validation de cibles sur ces localisations tumorales très particulières afin d'évaluer, *in vivo* et *in vitro*, des concepts ou agents thérapeutiques innovants. Les projets de recherche en cours dans cette unité concernent les cancers de l'ovaire et les mésothéliomes. Toutes ces approches visent à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles et à tester ou à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de nouvelles molécules pharmacologiques, du transfert de gènes ou de petits ARN interférents (siRNA, molécules permettant l'extinction génique - cf. infra).

Les objectifs de ces stratégies consistent à inhiber la croissance ou la dissémination tumorale, la néo-angiogenèse, à perturber le métabolisme énergétique spécifique de la cellule tumorale ou à induire sa mort par apoptose. Certaines de ces stratégies sont pour l'instant utilisées seules ; d'autres en revanche prévoient d'emblée l'utilisation conjointe d'un agent chimio-sensibilisateur avec la chimiothérapie conventionnelle.

Tous ces travaux font appel à la fois à des modèles tumoraux *in vitro* (culture de cellules tumorales humaines en laboratoire) et à des modèles tumoraux établis *in vivo* chez des souris ou des rats immunodéprimés. La nouvelle animalerie du Centre François Baclesse représente à cet égard un outil indispensable à l'évolution vers la recherche clinique des différents projets de l'unité.

Les cancers de l'ovaire font l'objet d'un axe majeur de recherche dans l'unité avec pour objectif de mieux comprendre les aspects biologiques particuliers de ces pathologies somme toute peu étudiées en France et de proposer de nouvelles approches thérapeutiques visant à surmonter la chimiorésistance de ces tumeurs. Le développement de protocoles à partir de lignées tumorales ovariennes est réalisé *in vitro* chez la souris. L'objectif de ces protocoles est de combiner la chimiothérapie conventionnelle avec l'utilisation de molécules pharmacologiques visant à inhiber les voies de signalisation, l'utilisation de transfert de gènes inducteurs d'apoptose¹²⁸, ou l'utilisation de la stratégie ARN interférence (cf. encadré) aux résultats très prometteurs. Ces travaux en sont actuellement au stade de la recherche des effets sur l'anima. La recherche clinique constitue, à moyen terme, un enjeu majeur avec la perspective de la mise sur le marché de cette thérapie.

¹²⁸ Apoptose : mécanisme de mort cellulaire programmée.

Les enjeux des recherches autour de l'ARN interférence (siRNA) développées au GRECAN

L'expression "ARN interférant" désigne un acide ribonucléique double brin, qui interfère avec un ARN messager spécifique conduisant à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine. Ce travail consiste à développer *in vitro* et *in vivo* de nouveaux protocoles permettant d'entraver l'expression de protéines cibles (telles que la protéine BCL-X_L, capable de protéger les cellules contre la mort induite par la chimiothérapie), afin de chimiosensibiliser les cellules tumorales d'origine ovarienne ou mésothéliale au cisplatine¹²⁹.

Dans le cadre du développement du siRNA à visée thérapeutique, il existe un partenariat avec les entreprises de biotechnologies EUROGENTEC à Liège et POLYPLUS TRANSFECTION à Strasbourg. Un brevet européen a été déposé et OSEO Basse-Normandie finance actuellement un cabinet de valorisation pour la recherche de partenaires. Les objectifs de valorisation portent sur la recherche de partenaires financiers et industriels dans la perspective d'essais cliniques de phase 1.

C'est le financement d'une bourse post-doctorale par le Conseil Régional qui a permis le lancement de ce projet sur les ARN interférents à visée thérapeutique.

Il convient de relever tout particulièrement la collaboration avec le CERMN dans le cadre des recherches menées en thérapies innovantes concernant les formes galéniques¹³⁰ et le ciblage des molécules. Des collaborations s'appuient sur les recherches menées autour de la nanovectorisation de la tripentone, molécule développée par le CERMN en partenariat avec le groupe SERVIER.

b) Histo-imagerie quantitative : élaboration et validation d'outils d'aide au diagnostic, au pronostic et au choix thérapeutique (cibles moléculaires)

La recherche en imagerie cellulaire et tissulaire, menée depuis plusieurs années par l'équipe "Histo-imagerie quantitative" du GRECAN vise à mettre à la disposition des biologistes et des praticiens anatomo-pathologistes des protocoles rigoureux et des outils de visualisation et de quantification fiables, objectifs, rapides et automatisés afin d'étudier, *in situ*, l'expression de molécules spécifiques et les interactions tissulaires et cellulaires complexes susceptibles de régir l'évolution naturelle d'une tumeur et sa réponse à une thérapie. L'équipe travaille sur ce thème en partenariat avec le Groupe de Recherche en Informatique, Image, Automatique et Instrumentation de Caen (GREYC) et le Laboratoire Universitaire des Sciences Appliquées de Cherbourg (LUSAC). Cette unité a pour but de développer des outils adaptés d'histo-imagerie et de cyto-imagerie, de les éprouver dans un contexte de recherche clinique (marqueurs pronostiques), de recherche fondamentale (appréhension des mécanismes) et de les introduire en pratique de laboratoire.

On insistera sur le fait que l'activité autour de l'imagerie conduit au développement d'outils prototypes d'analyses automatisées répondant aux besoins des biologistes et pathologistes pour l'identification de marqueurs pour la prédiction, l'aide au diagnostic et le suivi de la réponse tumorale aux nouvelles thérapies utilisables en recherche clinique. Les recherches menées autour de l'imagerie sont directement concernées par la démarche de mise sur le marché d'outils valorisables. Ces activités sont également associées au développement de solutions matérielles

¹²⁹ Molécule utilisée en chimiothérapie.

¹³⁰ La galénique est la discipline qui concerne l'étude des formes de préparation, de conservation, de présentation et de vectorisation médicamenteuse les plus adaptées au traitement thérapeutique.

et logicielles d'imagerie grand champ (à très haute résolution) en réponse au problème posé par l'hétérogénéité des tumeurs. Ce domaine de recherche repose sur des collaborations pluridisciplinaires en région menées en partenariat avec le Groupe de Recherche en Informatique, Image, Automatique et Instrumentation de Caen (GREYC), des chercheurs en traitement d'images (LUSAC) et des pathologistes, cliniciens et biologistes (Laboratoire d'Anatomo-Pathologie - Centre de Recherche et de Lutte Contre le Cancer F. BACLESSE - GRECAN).

Comme nous le verrons, ces travaux impliquent des collaborations étroites avec plusieurs sociétés industrielles

2.3.1.2.2. Le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire de la signalisation

L'équipe de recherche "Biologie Moléculaire et Cellulaire de la Signalisation" dirigée par Mme Brigitte SOLA travaille sur la recherche des mécanismes qui rendent une cellule cancéreuse et la caractérisation des molécules à même d'interférer avec ces mécanismes. Les travaux portent sur deux types de pathologies cancéreuses :

le myélome multiple, forme de cancer du sang qui se développe dans la moelle osseuse, à l'origine de 2 % des décès par cancer dans les pays occidentaux tous les ans, et pour lequel il n'existe actuellement aucun traitement,

les tumeurs du côlon. Ce cancer est l'un des cancers les plus fréquents avec 34 000 nouveaux cas et près de 16 000 décès annuels en France.

Le laboratoire qui compte 14 personnes (dont 6 chercheurs et enseignants-chercheurs ainsi que 1 à 3 thésards selon les années) étudie les phénomènes de résistance de molécules anti-cancéreuses et travaille sur la combinaison de plusieurs stratégies thérapeutiques.

En clair, le laboratoire travaille sur le dérèglement des cellules et la cascade des événements aboutissant à la cancérisation et sur les moyens de bloquer cette cancérisation à chaque étape. Il existe en la matière une collaboration étroite avec une unité mixte CNRS-Université de Paris Sud de Châtenay-Malabry (UFR de Pharmacie) concernant les effets des anti-oestrogènes¹³¹ sur ce type de pathologies.

¹³¹ Molécules utilisées depuis plusieurs décennies avec succès dans le traitement du cancer du sein qui ont deux activités : d'une part bloquer la prolifération des cellules malignes (en bloquant les effets des récepteurs aux oestrogènes présents dans les cellules cancéreuses sur leurs gènes cibles) et d'autre part en induisant directement la mort des cellules (phénomène d'apoptose).

Cette équipe francilienne travaille sur les nouvelles formes de distribution et de vectorisation de ces anti-œstrogènes sur le myélome multiple via notamment les nano-capsules¹³². La collaboration porte principalement sur l'étude des effets des anti-oestrogènes et la connaissance des mécanismes et processus de résistance dans les pathologies ciblées. Le laboratoire caennais travaille donc très en amont dans ce processus. Des travaux portent également sur la combinaison de molécules différentes pour étudier leurs effets.

Cette démarche qui concerne le myélome multiple est aujourd'hui également étudiée dans le cadre des tumeurs du côlon. Des recherches sont menées tout d'abord sur des lignées cellulaires puis sur des tumeurs prélevées chez les patients avant de mettre en place des modèles animaux (souris immuno-déprimées) mis au point pour tester l'efficacité des stratégies.

L'équipe biologie moléculaire et cellulaire de la signalisation a pu démontrer que les anti-oestrogènes sont capables de recruter des inhibiteurs spécifiques à ce type de cellules et à les "coller" sur la machinerie permettant le cycle cellulaire. Par ailleurs pour favoriser le mécanisme programmé de mort de la cellule cancéreuse (apoptose), il faut favoriser une série de cascades d'activation d'enzymes (appelées caspases) avec des perspectives prometteuses dans le domaine thérapeutique. L'objectif affiché dans ces travaux est clairement de susciter l'intérêt de groupes pharmaceutiques.

Concernant la valorisation, ces modèles ne sont en revanche pas brevetables car très en amont et en lien direct avec le vivant.

Relevons enfin que le laboratoire travaille en étroite collaboration avec des cliniciens du CHU, point important pour faire le lien entre la recherche fondamentale et l'application clinique afin de valider les modèles cellulaires.

En résumé, il convient d'insister sur le fait que la compréhension des mécanismes biologiques de développement des cancers qui mobilisent le GRECAN comme le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire de la signalisation représente la base pour la conception de nouveaux outils réactifs et agents thérapeutiques à même de mobiliser ensuite les recherches préclinique et clinique.

¹³² Les nano-capsules constituent un nouveau système de vectorisation et de délivrance des molécules actives dans l'organisme. Les nano-capsules, systèmes colloïdaux synthétiques de type vésiculaire, sont constituées par un noyau central, le plus souvent lipophile, dans lequel un principe actif peut être incorporé, entouré par une mince paroi de polymère. Bien que le principe d'encapsulation soit connu depuis longtemps, les vésicules ne pouvaient être obtenues à des tailles inférieures au micron (microencapsulation). L'équipe du Laboratoire de Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie (unité associée CNRS-Université Paris 11 à Châtenay-Malabry) a mis au point un procédé de nanoencapsulation, conduisant à des systèmes vésiculaires d'un diamètre de l'ordre de 0,2 micron (200 nanomètres). Source : <http://www.cnrs.fr/Cnrspresse/n13a3.html>

2.3.1.2.3. Matrice Extracellulaire et Pathologie

L'équipe de recherche **Matrice Extracellulaire et Pathologie** dirigée par M. Karim BOUMEDIENE mène des recherches sur la caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans le dysfonctionnement des matrices extracellulaires (MEC), dans des pathologies dégénératives ou, au contraire, dans celles caractérisées par un dépôt excessif de MEC. Plus précisément, les recherches sont centrées sur les mécanismes de dégradation de l'os et du cartilage articulaire (arthrose) et les possibilités de réparer ce tissu. L'équipe étudie également la régulation de la matrice extracellulaire dans les cellules de la peau afin de comprendre des maladies telles que les réactions fibrotiques et la sclérodermie ou le vieillissement cutané.

Le laboratoire développe ainsi des aspects de recherche fondamentale et appliquée. Citons ainsi l'exemple des biomatériaux (acide hyaluronique, chitosane, collagène) pour la réparation de lésions du cartilage¹³³, ce qui lui vaut de participer notamment à un programme de thérapie cellulaire mobilisant plusieurs services de chirurgie orthopédique des CHU français.

L'équipe est impliquée dans des réseaux de recherche interrégionaux comme "Polymères Matériaux Plasturgie" ou encore "Matrice Extracellulaire Normale et Pathologique". Par ailleurs, elle participe à des programmes de recherche mettant en jeu l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses adultes pour la mise en place de thérapies cellulaires : projet intégré européen dans le cadre du PCRDT (projet GENOSTEM concernant la réparation du cartilage, de l'os et des tendons) et programmes de l'ANR (PROMOCART).

Les objectifs portent sur la mise au point de nouvelles thérapeutiques plus ciblées. Cela passe notamment par la caractérisation fonctionnelle de molécules clonées extraites des mollusques nacriers marins (permettant la formation des coquilles) sur des cellules humaines, (fibroblastes dermiques) pour des applications dans les domaines comme :

- la rhumatologie : arthrose, ostéoporose,
- la dermatologie : fibrose et vieillissement cutané.

Des travaux portent dans ce cadre sur la réparation tissulaire et la définition des lignages des cellules souches mésenchymateuses adultes humaines. Par ailleurs, il existe une collaboration avec le laboratoire IFREMER de Biologie et Biotechnologies Marines de l'Université de Caen (cf. infra) en ce qui concerne la recherche de facteurs de croissance issus de mollusques marins utilisables dans les pathologies de cartilage.

Les travaux conduits ouvrent de réelles perspectives d'applications médicales et thérapeutiques en termes de réparation des cartilages et tissus humains. De même, des travaux ont à ce propos été conduits ces dernières années sur les chevaux avec le développement d'une méthode de thérapie cellulaire destinée à

¹³³ Permettant la transplantation de chondrocytes autologues.

améliorer la cicatrisation chez cet animal¹³⁴. Ce projet a été soutenu par le Conseil Régional de Basse-Normandie, le Conseil Régional des Chevaux de Basse-Normandie et l'Incubateur bas-normand. Malheureusement, faute d'avoir pu proposer un poste à la jeune post-doctorante qui avait mis au point ce procédé en région, cette compétence a échappé à la Basse-Normandie au profit du Sud-Ouest.

Le laboratoire présente une forte activité de partenariat industriel depuis plusieurs années avec notamment la réalisation de plusieurs contrats de recherche. On peut ainsi citer les collaborations scientifiques avec des entreprises extérieures à la Basse-Normandie comme UCB Pharma sur les effets des espèces activées d'oxygène sur le cartilage arthrosique.

Les travaux menés avec les laboratoires Pharmascience et Negma ont permis la mise sur le marché de deux médicaments chondroprotecteurs ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement de l'arthrose. Des partenariats existent également avec l'entreprise pharmaceutique Pierre FABRE (laboratoires extérieurs à la Basse-Normandie).

2.3.1.2.4. Le groupe de recherche "Interactions hôte et micro-organismes des épithéliums" (EA 2128)

Membre de l'IFR ICORE, le groupe de recherche "**Interactions hôte et micro-organismes des épithéliums**" (EA 2128) est dirigé par le Pr Roland LECLERCQ. Le laboratoire "Interactions hôte et micro-organismes des épithéliums" compte 9 enseignants-chercheurs statutaires dont 2 pharmaciens rattachés à l'UFR de pharmacie et 9 personnes associées (activités hospitalières). Il porte l'essentiel de ses travaux dans trois directions.

Le premier axe concerne l'étude de la résistance des bactéries aux antibiotiques et notamment les staphylocoques, entérocoques et streptocoques, responsables de suppurations et de septicémies. Le laboratoire est associé au Centre National de Référence "résistance aux antibiotiques" pour les entérocoques. Dans cette thématique, le groupe entretient des collaborations avec l'industrie pharmaceutique qui concernent des études ponctuelles sur la surveillance d'activités de molécules existantes (comportement à l'émergence de résistance) et le développement de nouvelles molécules en participant notamment à des études sur leur mécanisme d'action. Par ailleurs, les industriels de la pharmacie sont intéressés par le souchier particulièrement complet des différents mécanismes de résistance aux classes différentes d'antibiotiques dont dispose le laboratoire. Ce dernier bénéficie en effet d'une collection de bactéries qui contiennent des mécanismes de résistance à tous les antibiotiques connus et en particulier ceux qui tuent les bactéries en inhibant leur synthèse protéique. Cela permet aux entreprises pharmaceutiques de vérifier l'absence de résistances croisées entre leur produit et les antibiotiques utilisés et de voir si leur produit échappe à tout mécanisme de résistance connu. Le laboratoire universitaire est ainsi engagé dans des contrats avec SANOFI-AVENTIS, Pierre FABRE, GSK, PFIZER, le laboratoire vétérinaire

¹³⁴ Le cheval est un animal qui cicatrise très mal et l'évolution très défavorable de blessures conduit très souvent à abattre l'animal faute de trouver une solution thérapeutique viable.

CEVA, GALDERMA (cosmétique) dans le cadre de la mise au point d'un antiseptique, etc.

L'équipe a, à plusieurs reprises, mené des travaux avec l'UFR de pharmacie dont le CERMN dans le cadre de tests de 3 molécules synthétisées pour analyser leur aptitude anti-bactérienne. Les tests sont réalisés *in vitro*. Le laboratoire se situe ainsi très en amont du développement du médicament. Des travaux vont prochainement se développer sur des tests de substances issues de plantes.

Les recherches qui relèvent directement des activités pharmaceutiques concernent très exactement 5 personnes. Certains des travaux donnent lieu à des bourses de thèse co-financées (l'une est en cours avec une entreprise d'Isigny spécialisée dans le lait maternisé) voire à des emplois post-docs.

Côté équipements, le laboratoire est très utilisateur de la spectrométrie de masse et de nouveaux développements s'ouvrent avec l'acquisition récente d'un microscope cofocal.

Le deuxième axe de recherches concerne la virologie et est dirigé par le Professeur FREYMUTH qui consacre la majorité de ses travaux sur l'affection respiratoire humaine. Il bénéficie dans ce cadre d'une reconnaissance aux plans national et international en ce qui concerne les virus émergents. Le laboratoire a ainsi participé à un grand contrat européen sur le SRAS (EPISARS) ; il est accrédité pour la recherche des virus de la grippe aviaire (il dispose à cet égard du seul laboratoire de haute sécurité P3 disponible en Basse-Normandie) ; il a été à l'origine de la découverte en France de trois nouveaux virus respiratoires humains : le métagneumovirus humain (Ped Inf Dis J 2003), le coronavirus NL63 (Emerg Infect Dis 2005), et le coronavirus HKU1 (Clin Infect Dis 2006). Le laboratoire compte 2 enseignants-chercheurs statutaires et 2 praticiens associés (activités hospitalières). Il emploie au total 20 personnes.

Cette structure entretient un partenariat étroit dans le domaine vétérinaire avec le Laboratoire Frank Duncombe dans le domaine des transferts de technologies et savoir-faire du fait de la proximité entre la microbiologie ou la virologie animale et humaine. Différentes collaborations sont réalisées depuis une dizaine d'années dans le cadre de conventions (Herpès virus, virus de la grippe).

Il existe par ailleurs un grand projet de développement de recherche sur les problématiques de franchissement de la barrière d'espèces¹³⁵ de coronavirus animaux à l'homme (qui concernent plus particulièrement les bovins et les chiens).

Un axe fort porte sur le développement d'outils de diagnostic des infections virales respiratoires humaines. Il faut insister sur les relations étroites existant entre les virus respiratoires humains et leurs équivalents chez les animaux (exemple : virus de la grippe humaine et aviaire ou équine, virus respiratoire syncytial humain et bovin, métagneumovirus humain et aviaire). Cet aspect de la virologie, appelée "virologie comparée", signifie que les infections animales peuvent servir de modèles pour l'étude des infections humaines, de terrain d'évaluation de molécules antivirales

¹³⁵ La recherche sur le franchissement de la barrière des espèces se situe très en amont par rapport à des méthodes de traitement.

ou de vaccins, et que les réactifs de diagnostic peuvent tout autant être utilisés chez l'animal ou chez l'homme .

Le laboratoire entretient dans ce cadre de nombreux partenariats avec l'industrie du développement de réactifs destinés au diagnostic aux niveaux national et international¹³⁶. Il faut relever tout particulièrement une collaboration étroite avec la Société ARGENE localisée en Ardèche, spécialisée dans le développement de réactifs de virologie qui a donné lieu au financement d'une bourse CIFRE et à la mise sur le marché de plusieurs tests de virologie (réactifs d'immunofluorescence, tests moléculaires)

Le troisième axe concerne l'immunologie médicale et est dirigé par le Pr BALLET qui mène depuis plusieurs années des collaborations notamment sur la rhodococcose du poulain avec le laboratoire d'études et de recherche en pathologie équine de Dozulé et en parasitologie avec le laboratoire départemental Frank Duncombe. Il emploie 30 personnes.

Au sein de ce laboratoire universitaire se sont développées, à partir des travaux sur le VIH, des compétences pointues en immuno-parasitologie. Il existe une collaboration active et complémentaire avec les compétences en parasitologie au CHU de Rouen qui donne aux travaux menés en commun notamment autour du *Cryptosporidium parvum*¹³⁷ un rayonnement international (partenariat avec un laboratoire pharmaceutique américain). Le laboratoire conduit également des recherches dans le domaine des biothérapies, les nouveaux moyens thérapeutiques dans les maladies articulaires inflammatoires auto-immunes du genre poly-arthrites, lupus, maladie de Crohn... Ces nouveaux médicaments sont des anticorps qui agissent contre certaines molécules.

Il existe des compétences et des méthodes transférables de la santé humaine à la santé animale avec une perspective de développement d'outils de diagnostics et thérapeutiques dans le domaine vétérinaire. Leurs responsables attirent l'attention sur l'intérêt de la structuration des activités de recherche et des compétences autour des pathologies infectieuses entre l'homme et l'animal. Ils insistent également à la fois sur l'importance de la participation des équipes à des contrats de recherche et le nécessaire soutien public pour le financement de thèses.

Le groupe intervient également en appui dans l'activité recherche de la filière équine - cf. troisième partie.

¹³⁶ Aucun en Basse-Normandie malgré la présence de sociétés spécialisées dans les réactifs. A ce propos, il convient de signaler que le laboratoire du Pr FREYMUTH a été amené à tester des réactifs fabriqués en Basse-Normandie (plus précisément VEDA-LAB), sans qu'il existe de liens directs établis au niveau régional avec cette entreprise.

¹³⁷ Pathogène émergent présent dans l'environnement et responsable d'épidémies.

2.3.1.2.5 Laboratoire de Physiologie et écophysiologie des mollusques marins

Unité Mixte de Recherche IFREMER-Université de Caen Basse-Normandie, le laboratoire de **Physiologie et écophysiologie des mollusques marins** est une unité mixte de recherche IFREMER-Université de Caen, dirigée par M. Michel MATHIEU, dont certains travaux ont un lien avec la filière pharmaceutique.

La thématique mer-santé présente un intérêt biomédical fort notamment en ce qui concerne les algues. Une maîtresse de conférence de l'UFR de Sciences Pharmaceutiques a été recrutée, spécialisée dans l'extraction de molécules actives à partir de bio-matériaux (algues) en partenariat avec le CERMN dans le cadre notamment de la chimiothèque nationale -banque qui permet de mettre en relation les découvreurs avec les demandeurs (industries).

Un autre volet exploré concerne les recherches autour des molécules anti-tumorales et anti-inflammatoires sachant que les organismes marins invertébrés ont des systèmes de défense. Sur ce point, il existe un partenariat avec une entreprise de Saint-Malo (C-RIS-PHARMA) qui travaille sur le cryptage de molécules en cancérologie. Des recherches sont menées sur des tests concernant les lignées cellulaires de différents types de cancers. Un programme propre est développé à Caen visant à la recherche de nouvelles molécules (à partir notamment de tissus de roussette). Ce programme bénéficie d'une bourse CIFRE.

Le laboratoire conduit également des travaux sur la caractérisation fonctionnelle de molécules clonées chez des mollusques marins transférées *in vitro* sur des cellules humaines.

Un autre domaine porte sur un partenariat avec l'entreprise SERB située à Paris dans le cadre de travaux sur les peptides anti-microbiens à partir de tissus de céphalopodes. Les œufs de seiches demeurent dans le milieu marin sans protection pendant trois semaines et sans être dévorés ; c'est notamment dû à un peptide. Des pistes de recherche existent autour des peptides anti-microbiens, alternatives possibles pour le traitement des maladies nosocomiales (résistance aux antibiotiques) ; cela laisse augurer un large spectre d'actions sur les bactéries. Il existe sur ce point un partenariat scientifique avec une équipe de Rennes (INNOVA-PROTEOMICS) afin de rendre ces peptides utilisables en médecine (phase de proposition de molécules). Il convient de signaler que les neuropeptides de mollusques sont une source potentielle de nouveaux peptides.

Les découvertes que l'on peut espérer en matière de biotechnologies passent dans leurs applications obligatoirement par un partenariat étroit avec la chimie pour vectoriser de nouvelles molécules (exemple d'anti-cancéreux).

Les perspectives de valorisation des algues dans les secteurs santé - cosmétique

Avec 665 souches, Algobank-Caen, plateau technique de l'IFR ICORE de l'Université de Caen représente la plus grande collection d'Europe de microalgues ouverte aux collaborations. Valorisée essentiellement en Basse-Normandie dans le cadre des activités conchylicoles bas-normandes pour répondre principalement à la nourriture des huîtres, les algues représentent un potentiel de développement encore insuffisamment valorisé dans le domaine de la santé et de la cosmétique. En Basse-Normandie, les entreprises qui développent la culture d'algues ne sont pas sur ce créneau ou lorsqu'elles le sont (par exemple CARGILL à Baupré spécialisé dans la production et la commercialisation d'agents texturants et émulsifiants pour l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique), la matière première provient de l'étranger et peu de relations sont à relever avec la recherche bas-normande.

Les compétences réunies au sein de l'Université de Caen Basse-Normandie commencent toutefois à susciter l'intérêt de grandes entreprises nationales et internationales. Pour les chercheurs concernés, des perspectives existent dans le développement de produits fonctionnels. D'autant que les groupes pharmaceutiques et cosmétiques se tournent de plus en plus vers les produits de la mer. Concernant les algues, il existe de véritables défis en termes d'étude, de développement et de valorisation des cultures d'algues mais également en moyens de criblage de molécules à portée thérapeutique qui pourraient en être issues. Des contacts avec le CERMN ont déjà eu lieu et pourraient être approfondis dans les prochaines années.

2.3.1.2.6. Laboratoire Cœur et Ischémie

L'équipe **Cœur et Ischémie** dirigée par le Dr Jean Louis GERARD intervient sur plusieurs thématiques en relation directe avec la recherche autour des effets thérapeutiques des médicaments comme :

- les anti-arythmiques cardiaques (efficaces contre l'infarctus du myocarde et les troubles de la conduction ventriculaire),
- les médicaments efficaces contre les torsades de pointe cardiaques (allongement du QT de l'électrocardiogramme),
- médicaments efficaces contre l'ischémie myocardique (étude ciblée sur l'oreillette humaine en collaboration avec les chirurgiens cardiovasculaires)

L'équipe de recherche participe à l'étude de "safety pharmacology" et portant sur la mise en évidence des effets secondaires et indésirables cardiaques des médicaments.

Le laboratoire de recherche travaille en outre en collaboration avec une équipe du CHU de Caen sur l'étude des risques des anesthésies sur les accidents cardio-cérébraux post-opératoires.

Il existe des contrats avec des entreprises pour des travaux de tests de molécules (travaux avec accréditation).

L'équipe Cœur et Ischémie est accréditée depuis de nombreuses années pour travailler avec des partenaires industriels pharmaceutiques comme le laboratoire PFIZER, le laboratoire Novartis dont la collaboration scientifique a porté récemment sur la rémunération puis l'embauche d'un thésard après son doctorat.

La forte implication du pôle "Cœur-Vaisseaux-Poumons" du CHU de Caen dans la recherche clinique

Le pôle "**Cœur-Vaisseaux-Poumons**" du CHU de Caen, coordonné par le Professeur GROLLIER, s'avère fortement impliqué dans la recherche pharmaceutique et la mise en œuvre de dispositifs innovants dans trois domaines.

Dans le domaine de **la cardiologie**, depuis le début des années 80, le service de cardiologie a participé à tous les grands essais de thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus et a ainsi pu prendre part aux plus grandes études internationales¹³⁸ qui ont changé radicalement la prise en charge de cette urgence grave. Citons ainsi :

- la participation aux études phases II, III, IV concernant les nouveaux anti-agrégants notamment dans le domaine de l'angioplastie,
- l'étude concernant la place des thrombolytiques dans la maladie thromboembolique,
- l'étude concernant la génétique de la resténose¹³⁹ après angioplastie et les thérapeutiques possibles pour limiter ce risque,
- l'étude concernant l'intérêt de nouvelles endoprothèses notamment chez le diabétique (EVASTENT),
- la mise en place d'un réseau de prise en charge régional de l'insuffisance cardiaque (APRIC) afin d'éduquer les patients insuffisants cardiaques, à leur pathologie, leur thérapeutique, aux mesures hygiéno-diététiques. Mise en place pour cela d'un système de surveillance intelligent informatisé à domicile (SCIAD),
- l'utilisation de Life Vest dans l'appréhension de la mort subite,
- la mise en place de défibrillateurs automatiques à Cabourg et à Caen et apprentissage des "gestes qui sauvent" aux citoyens.

Dans le domaine de la **chirurgie cardiaque**, on peut relever la mise en place de mini système d'assistance type JARVIK. Etude nationale initiée au CHU de CAEN.

Enfin, dans le domaine de la **pneumologie**, le pôle est à la fois centre référent avec la cardiologie dans le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire (évaluation clinique et pronostique sous l'influence des nouvelles thérapeutiques) et centre de référence pour l'oncologie pulmonaire (participation aux essais thérapeutiques innovants et promoteurs).

Citons également l'implication du pôle Cœur-Vaisseaux-Poumons dans le cadre de la création d'une structure de référence innovante (première nationale) associant la recherche clinique du CHU et l'entreprise TERAPHARM (cf. infra).

2.3.1.2.7. Le Laboratoire de Microbiologie Alimentaire

Dirigé par Mme Micheline GUEGUEN, le Laboratoire de Microbiologie Alimentaire (LMA) mène au sein de l'Université de Caen des travaux qui portent notamment sur l'étude, la conservation et la valorisation technologique des micro-organismes d'intérêt laitier et alimentaire, en particulier le champignon *Geotrichum candidum* et les lactobacilles. Leurs potentialités probiotiques constituent l'un des

¹³⁸ "GUSTO" et "LATE STUDY"

¹³⁹ Resténose : reformation du rétrécissement précédemment supprimé d'un conduit ou d'un orifice de l'organisme.

axes de recherche qu'il convient d'évoquer dans le cadre du présent rapport en matière d'activités connexes à la filière pharmaceutique.

Précisons ici que les probiotiques utilisés dans des produits alimentaires comme certains produits laitiers regroupent des micro-organismes vivants, comme les bactéries lactiques, qui peuvent améliorer l'équilibre de la flore intestinale, donc influencer positivement sur la santé en renforçant notamment le système de défense (effets sur la stimulation du système immunitaire, effets protecteurs du côlon...). Les produits probiotiques font partie des aliments fonctionnels ou aliments santé qui sont en pleine évolution actuellement en alimentations humaine et animale. Cet aspect relie la problématique des aliments en faveur desquels s'est engagée l'industrie de transformation laitière ces dernières années.

Certains probiotiques sont utilisés comme compléments alimentaires (ce qui leur permet de s'abstraire de l'Autorisation de Mise sur le Marché). Leurs propriétés santé sont toutefois reconnues au travers d'études cliniques, études nécessaires à l'obtention d'une allégation santé.

Le LMA envisage des collaborations avec d'autres équipes de l'IFR ICORE et notamment le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire de la signalisation notamment sur les effets des probiotiques sur le cancer du côlon et l'équipe "Interactions hôte et microorganismes des épithéliums" concernant la protection au stress antibiotique.

Le LMA mène également des travaux en faveur de la sécurité alimentaire (identification, traçabilité, innocuité).

Cette présentation des laboratoires de recherche universitaire dans le domaine de la biologie qui ont des liens directs avec la filière pharmaceutique, bien que très détaillée, n'est pas pour autant exhaustive. D'autres équipes de recherche peuvent également présenter quelques axes de recherche en relation avec l'industrie pharmaceutique. Tel est par exemple le cas de l'équipe de recherche en **physico-chimie et biotechnologies** dirigée par Mme Josette TRAVERT et M. Jean-François LE QUERLER. Ce laboratoire au sein de l'IUT de Caen fédère des compétences en biologie, physico-chimie, génie des procédés : technologies analytiques appliquées à la qualité et à l'analyse structurale de matériaux biologiques (aliments, environnement), bio-procédés en agro-industrie et traitement biologique des pollutions..., thématiques communes à plusieurs secteurs d'activités (agroalimentaire, pharmacie...) et qui rejoignent, entre autres, les préoccupations quotidiennes des industries de production pharmaceutique implantées en Basse-Normandie.

2.3.1.3. Les laboratoires impliqués dans la recherche pharmaceutique dans le domaine des Neurosciences

Du fait de la présence de CYCERON, grand équipement de recherche spécialisé dans l'imagerie fonctionnelle de l'activité cérébrale, des compétences en neurosciences se sont développées en Basse-Normandie en lien avec des réseaux interrégionaux. Les collaborations entre les équipes de recherche adossées à cette

plate-forme d'imagerie et les autres compétences dans le domaine biomédical revêtent un intérêt certain dans le domaine du médicament.

2.3.1.3.1. Les équipes de recherche autour de la plate-forme CYCERON

Le Centre d'Imagerie Cérébrale et de Recherches en Neurosciences (CYCERON) dirigé par le Pr MAZOYER mène, depuis 1985, des recherches biomédicales principalement dans le domaine des neurosciences. Groupement d'Intérêt Public placé sous la tutelle des grands organismes nationaux de recherche (CEA, CNRS, INSERM), CYCERON est une plate-forme reconnue pour ses recherches et ses investigations biomédicales qui met en œuvre une technique d'imagerie de pointe : la tomographie par émission de positons (TEP). Les recherches menées par les équipes hébergées au Centre portent sur le développement des connaissances sur le cerveau humain normal et ses fonctions cognitives (le langage, le raisonnement, la mémoire...) ainsi que sur les dysfonctionnements et sur les nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les maladies neuro-dégénératives et neuro-psychiatriques que sont l'ischémie cérébrale, la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer. Ces questions font l'objet d'une démarche pluridisciplinaire. CYCERON est partenaire de réseaux de recherches internationaux et interrégionaux¹⁴⁰.

Depuis 2005, parallèlement aux compétences en imagerie neurofonctionnelle, le centre a intégré des compétences en biologie moléculaire, celles-ci complètent désormais son spectre de recherche autour de la thérapie des neurosciences et imagerie moléculaire, cellulaire et intégrées avec un objectif d'ouverture vers la recherche clinique et le partenariat avec le secteur industriel.

Pour la période 2008-2010, il a été décidé que l'ensemble des 10 équipes hébergées par CYCERON se réunissent au cœur d'une Unité Mixte de Recherche¹⁴¹ dénommée CI-NAPS (Centre Imagerie en Neurosciences et Applications aux Pathologies) qui va comprendre deux départements : le département **Neurosciences et Imagerie Moléculaires, Cellulaires et Intégrées** (NIMCI) et le département **Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle** (GIN). En d'autres termes, CI-NAPS constitue un pôle dont la mission repose sur l'exploitation d'une plate-forme technologique basée sur l'imagerie, allant du niveau moléculaire au fonctionnement du cerveau. Cela concerne la culture de cellules ou neurones isolés, la mise en œuvre de techniques d'imagerie cellulaire et l'expérimentation chez le petit animal (rat ou primates). Notons qu'il existe des outils plus intégrés chez le grand primate ou l'homme en utilisant la tomographie à émission de positons en lien avec la radiochimie¹⁴² ou encore des techniques d'imagerie n'utilisant pas la radioactivité comme l'IRM.

L'ensemble du Centre CYCERON comprend aujourd'hui 180 personnes.

Les perspectives à court terme concernent l'acquisition d'une caméra micro TEP (2007) et à moyen terme l'acquisition d'une nouvelle TEP ainsi que des

¹⁴⁰ Relevons notamment la coopération inter-CHU Lille-Amiens-Rouen-Caen (G4).

¹⁴¹ Sous quatre tutelles : CNRS, CEA, Université de Caen et Université de Paris V.

¹⁴² Il existe sur le site une production de radio-ligands.

investissements dans le domaine de l'imagerie optique aux niveaux cellulaire ou du petit animal.

Au sein de CYCERON, nous porterons une attention particulière aux travaux de recherche du Département NIMCI qui regroupe 5 unités de recherche :

- Groupe de développements méthodologiques en TEP (GDM-TEP),
- Sérines protéases et physiologie de l'unité neurovasculaire (SP2U) - INSERM,
- Physiopathologies de la Synapse (PSY),
- Hypoxie et physiopathologie cérébrovasculaire (CERVOxy),
- Equipe de Neuropharmacologie Fonctionnelle (ENF).

a) ***Le Groupe de développements méthodologiques en caméra à positons (TEP)***

Dirigé par Mme Louisa Barré, il repose sur l'interface chimie-biologie et des compétences fortes en matière de radio-chimie sans oublier une composante pharmacologie.

Les travaux conduits concernent d'une part le développement de radio-traceurs (radio-ligands) à courte durée de vie visibles en imagerie par caméra à positons utiles pour la recherche clinique et d'autre part le développement et l'évaluation *in vivo* chez le petit animal de ces radio-traceurs (neurotransmission et oncologie).

Il existe un partenariat très ancien¹⁴³ avec l'entreprise IBA CISbio International spécialisée dans les radiopharmaceutiques dans le cadre d'un développement de radiopharmaceutiques fluorés qui concernent la TEP.

b) ***L'équipe Sérines protéases et physiopathologie de l'Unité neurovasculaire***

Labellisée par l'INSERM, dirigée par M. Denis Vivien, elle s'intéresse aux mécanismes d'actions des molécules dénommées sérines protéases (activateur tissulaire du plasminogène et plasminogène) dans les accidents vasculaires cérébraux. Ces recherches visent le développement de voies thérapeutiques innovantes permettant d'optimiser le traitement des accidents vasculaires cérébraux par l'exploration du rôle fonctionnel de ces molécules.

c) ***L'équipe Physiopathologie de la synapse***

Dirigée par M. Alain Buisson, elle porte ses recherches sur l'étude, à partir de l'imagerie cellulaire, d'un neurotransmetteur principal dans le cerveau : le glutamate. En d'autres termes, les travaux portent sur l'étude de la transmission nerveuse et du dérèglement de la régulation synaptique qui induit des maladies neuro-dégénératives (en particulier la maladie d'Alzheimer, dégénérescence de la rétine) avec une démarche de recherche d'agents thérapeutiques agissant au niveau synaptique.

¹⁴³ Qui remonte à l'acquisition du cyclotron de CYCERON.

d) L'équipe **Hypoxie et physiopathologie cérébrovasculaire (CERVOxy)**

Dirigée par Mme Myriam BERNAUDIN, elle s'intéresse aux processus de neuroprotection et de plasticité neurovasculaire en réponse à l'hypoxie¹⁴⁴. Ce groupe présente l'originalité de posséder des approches multidisciplinaires lui permettant de valider des stratégies moléculaires et cellulaires de protection et/ou de réparation du cerveau associées à la récupération fonctionnelle des animaux dans deux pathologies pour lesquelles l'hypoxie est un facteur commun : l'ischémie cérébrale et les tumeurs cérébrales. Les travaux sont menés sur des modèles *in vitro* ou des modèles animaux allant du rongeur au primate non-humain, modèle particulièrement adapté dans le cadre d'une validation pré-clinique ultérieure¹⁴⁵ des stratégies thérapeutiques envisagées. Ces phénomènes sont également étudiés dans des modèles intégrant l'hypertension artérielle chronique, facteur de risque et aggravant majeur de l'ischémie cérébrale.

Concernant les thématiques de l'équipe CERVOxy, deux grands axes de recherche portent sur le rôle de l'hypoxie dans la neuroprotection mais aussi dans les processus de réparation tissulaire et cellulaire à la suite d'une ischémie cérébrale.

Deux approches complémentaires dans cette équipe portent sur la thérapie cellulaire (cellules souches de la moelle osseuse) et la thérapie moléculaire (molécules dérivées de facteurs de croissance et de réparation que l'on trouve dans l'organisme). Ce projet présente un intérêt potentiel pour le développement de nouvelles thérapeutiques pour protéger non seulement le cerveau mais également tous les tissus contre l'hypoxie et l'ischémie.

Une thématique concerne parallèlement l'étude des tumeurs cérébrales sachant que l'hypoxie est une composante majeure dans leur progression. Il est ainsi pertinent d'étudier en parallèle ces deux pathologies cérébrales (ischémie et tumeurs) pour lesquelles l'hypoxie est un facteur commun mais dont les stratégies thérapeutiques à entreprendre peuvent être opposées¹⁴⁶. Les modèles utilisés vont des cultures cellulaires *in vitro* aux modèles *in vivo* chez la souris, le rat et le marmouset à l'Homme. Les technologies employées pour mener à bien ces thématiques comprennent la biologie cellulaire et moléculaire, la physiologie intégrée et l'imagerie *in vivo* (IRM et TEP).

Au cours des dernières années, l'équipe a collaboré avec le CERMN sur les tests comportementaux. Elle est également impliquée dans le cadre d'un projet du Pôle de compétitivité de la filière Equine (concernant la thérapie cellulaire).

¹⁴⁴ Le défaut d'oxygène contribue de façon prépondérante à la mort neuronale d'origine ischémique, il constitue également un signal capable de déclencher des processus adaptatifs de protection et/ou de réparation du cerveau. L'équipe s'intéresse donc aujourd'hui aux rôles de facteurs induits par l'hypoxie, dans la tolérance, la neuroprotection, la neurogenèse, l'angiogenèse et la récupération fonctionnelle après une ischémie cérébrale.

¹⁴⁵ La recherche pré-clinique, phase ultime de test chez l'animal avant l'administration d'un pré-médicament chez l'homme, répond à une procédure très spécifique et très encadrée. Seuls les travaux de certains centres dotés de moyens considérables en matériels, en compétences et en conseils (exemple du Centre International de Toxicologie en Haute-Normandie) peuvent aboutir aux autorisations données par l'AFSSAPS permettant de débiter la phase 1 chez l'homme. Les laboratoires bas-normands procèdent certes à des tests chez l'animal mais ceux-ci ne sont pas considérés stricto sensu comme des recherches pré-cliniques.

¹⁴⁶ Exemple des stratégies s'adressant à l'angiogenèse.

Le laboratoire a par ailleurs accueilli entre 2003 et 2006 4 post-doctorants (financés par le Conseil Régional), 6 doctorants, 5 Master 2 Recherche, 3 Master 2 Professionnalisés et a accueilli des étudiants en Master, en Licence Professionnelles, en IUT... Une thèse européenne est en préparation et le laboratoire est impliqué dans deux programmes européens d'actions intégrées (PAI) avec la Grèce et l'Espagne. Parmi les autres projets nationaux et internationaux subventionnés par des associations/fondations, citons un contrat de recherche avec la FRC (Fondation pour la Recherche sur le Cerveau), les partenariats avec le réseau LARC-Neurosciences, la Ligue contre le Cancer (Comité du Calvados), la Société Française d'Hypertension Artérielle, l'Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale et l'Association Française contre les Myopathies ou encore la Fondation NRJ-Institut de France.

Enfin, notons que dans le cadre du CPER 2008-2011, l'équipe doit notamment se doter d'équipements de pointe (microscope bi-photonique, nouveaux gradients IMR7T...).

e) *L'équipe de Neuropharmacologie Fonctionnelle*

Dirigée par Jacques ABRAINI, l'équipe est au cœur d'un partenariat industriel avec une entreprise canadienne localisée à Québec, NNOXe Pharmaceuticals, spécialisée dans les biotechnologies. Celle-ci développe des programmes de recherches pour son propre compte ou celui de grands laboratoires mondiaux sur des gaz inertes aux propriétés pharmacologiques découvertes en 1998 et qui laissent entrevoir des potentiels thérapeutiques très prometteurs. A ce titre, ce laboratoire fait l'objet d'un projet d'Equipe de Recherche Technologique (ERT) "Pharmacologie et formulation de gaz-médicaments".

Ses travaux portent sur l'étude des propriétés thérapeutiques de certains gaz inertes (protoxyde d'azote, argon xénon...) permettant de bloquer l'activité du principal neurotransmetteur du glutamate dans le cerveau impliqué dans les pathologies comme l'ischémie cérébrale, l'hypoxie, les traumatismes crâniens... (potentiel neuro-protecteur des gaz étudiés). Il n'existe que 4 ou 5 équipes au monde qui travaillent sur cette thématique. L'avantage de l'utilisation pharmacologique des gaz porte sur leur vitesse d'administration rapide, l'absence de traces dans l'organisme et les effets neurotoxiques faibles. La priorité des recherches autour de ces gaz-médicaments concerne le traitement des accidents vasculaires cérébraux.

On relèvera, enfin, que les équipes de la plate-forme CYCERON portent actuellement des projets sur des développements en matière de recherche clinique.

2.3.1.3.2. L'Unité de recherche en neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine

L'Unité de recherche en neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine - Inserm-EPHE-Université de Caen (E 0218) - est dirigée par le Professeur EUSTACHE. Ses travaux portent sur l'étude physiopathologique des maladies de la mémoire humaine et leur diagnostic en phase précoce (recherche clinique fondamentale) dont, principalement, la maladie

d'Alzheimer. Cette unité partie prenante du GIP CYCERON est répartie en deux équipes complémentaires :

- la première dénommée "Vieillesse et démences", est dirigée par Mme DESGRANGES,
- la seconde, "Mémoire et amnésies", est dirigée par le Pr EUSTACHE

Ces deux équipes sont localisées à la fois au CHU et à CYCERON et se consacrent à l'étude des troubles cognitifs, à celle des anomalies cérébrales par imagerie morphologique et fonctionnelle, et à la mise en perspective des deux types de troubles. L'unité, qui regroupe une soixantaine de chercheurs, enseignants-chercheurs, cliniciens, doctorants et post-doctorants, rassemble des compétences, une expertise et un savoir-faire unique en France et en Europe par l'originalité de la méthode d'exploration des malades tant sur le plan de l'évaluation cognitive que de l'exploration par imagerie via la plate-forme CYCERON. L'unité bénéficie de contrats de recherche au titre de l'Agence Nationale de la Recherche, de l'Inserm, de la MGEN et participe ainsi à la notoriété de la recherche en Basse-Normandie en faisant bénéficier à la région de crédits extérieurs (co-financements des thèses par exemple).

Il existe des relations régulières avec l'industrie pharmaceutique. A ce propos, de grands laboratoires (Lundbeck, Eisai, Novartis, Servier, Janssen...) qui ont identifié les compétences avérées de l'unité apportent un appui financier dans le cadre d'une démarche de mécénat scientifique. Il n'y a pas encore eu à ce jour de recherche conduite en matière d'application thérapeutique, aspect qui ne constitue pas la mission première de l'unité de recherche même si cette dernière a été sollicitée à plusieurs reprises par des industries pharmaceutiques. Toutefois, un tel partenariat, complexe à mettre en place notamment au niveau juridique, nécessite des moyens appropriés.

Le développement d'un prochain Centre de Recherche Clinique au CHU de Caen constituera un élément fondamental en termes de compétence en matière d'investigation thérapeutique dont pourra bénéficier l'unité de recherche. Les savoir-faire théorique et méthodologique pointus de l'unité de recherche pourraient être indiscutablement mis à profit pour évaluer l'action thérapeutique de nouveaux médicaments.

La lutte contre la maladie d'Alzheimer constitue un enjeu de recherches médicale et pharmaceutique majeur pour l'avenir¹⁴⁷ du fait du vieillissement de la population consécutif à l'allongement de la vie. La Basse-Normandie occupe un positionnement scientifique majeur dans ce domaine qui devrait prochainement bénéficier d'un plan national souhaité par le Président SARKOZY à l'instar du Plan Cancer.

¹⁴⁷ 860 000 malades déclarés à ce jour et 1 million estimé d'ici 2 à 3 ans.

2.3.1.3.3. Groupe Mémoire et Plasticité Comportementale, un regroupement de deux équipes de recherche existantes

Le Groupe Mémoire et Plasticité Comportementale (GMPc) est une nouvelle équipe de recherche proposée dans le cadre du prochain contrat d'établissement 2008-2011 de l'Université de Caen qui regrouperait les laboratoires existants de **Physiologie du Comportement des Céphalopodes**¹⁴⁸ (EA 3211) dirigé par M Raymond CHICHERY et de **Pharmacologie-Physiologie** aujourd'hui intégré au CERMN et dirigé par le Professeur DAUPHIN. La future équipe GMPc s'appuiera sur des compétences multidisciplinaires à partir des recherches menées dans ces deux unités. Ainsi, il s'agit d'étudier via l'approche *in vivo* chez l'animal l'effet d'une molécule sur le comportement et au niveau des protocoles d'apprentissage et de mémoire¹⁴⁹. L'étude de tranches de cerveaux de céphalopodes permet de faire de la micro-pharmacologie et d'analyser les réseaux nerveux impliqués dans la construction de la mémoire (approche de la neurobiologie fonctionnelle et de la neuropharmacologie fonctionnelle). L'objectif dans ce regroupement consiste aussi à favoriser des rapprochements de techniques expérimentales lourdes.

Au 1^{er} janvier 2008, l'équipe regroupera 9 enseignants-chercheurs, 2 post-doctorants, 4 doctorants, 2 Masters et 4,5 IATOS. Au cours de la prochaine période quadriennale, elle devrait bénéficier de 2 à 3 postes d'enseignants-chercheurs supplémentaires dévolus à cette thématique.

Les thèmes scientifiques du GMPc concerneront trois axes dans le domaine de la mémoire, le premier très en amont du médicament, le second proche de la problématique et le troisième au cœur même du développement du médicament :

- ***L'étude des mécanismes neurobiologiques impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémoire et la plasticité comportementale.*** A partir de l'étude de deux modèles animaux différents, à savoir les céphalopodes et les rongeurs, il s'agit de développer ici des outils comportementaux puis d'identifier des réseaux neuronaux impliqués dans les différents types de mémoire (étude des pathologies liées au vieillissement de la mémoire, pathologies neuro-dégénératives, pathologie psychiatrique...).
- ***L'étude des dysfonctionnements des processus cognitifs et de l'implication de ces mécanismes neurobiologiques liés à ces dysfonctionnements.*** Il s'agit de rechercher et de valider des cibles thérapeutiques pour contrebalancer les déficits cognitifs. Les travaux s'appuieront sur le système sérotoninergique¹⁵⁰ et autres systèmes basés sur les peptides ou encore les systèmes glutamanergiques notamment en collaboration avec CYCERON.
- ***La recherche et validation de cibles thérapeutiques pour le traitement des troubles des fonctions cognitives.*** Il s'agit ici de proposer des molécules leaders (activité aujourd'hui largement développée au sein du CERMN). Cet axe

¹⁴⁸ L'étude du modèle céphalopode est riche d'enseignement du fait de la complexité du cerveau de cet animal (travaux sur la sérotonine) et la transposition de ces études sur les modèles rongeurs.

¹⁴⁹ Egalement protocoles de test d'équivalent chez l'homme.

¹⁵⁰ De la sérotonine, molécule neuro-méiateur ou neuro-transmetteur qui transmet l'influx nerveux notamment entre les neurones. A une grande diversité d'effets puisqu'elle peut se lier à une quinzaine de cibles différentes.

regroupe des activités autour du criblage biologique et démonstration en vivo (chez l'animal) en lien avec la ciblothèque ATBI (cf. développement précédent sur le CERMN).

Sur les trois axes, ce sont les thématiques 1 et 3 qui sont susceptibles d'intéresser le plus les industriels.

Sur la base de collaborations scientifiques actuelles des deux unités de recherche existantes, les partenariats au sein du GMPc vont impliquer deux équipes du groupe CI-NAPS de CYCERON ("Hypoxie et physiopathologie cérébrovasculaire" et "Sérines protéases et physiopathologie de l'unité vasculaire"), deux équipes rattachées à l'UFR de Pharmacie (le CERMN et le GRECAN), une équipe de l'Université de Rouen (laboratoire de "neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire") en lien avec le réseau interrégional LARC-neurosciences, trois collaborations scientifiques au niveau national ("Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances" à Amiens, Centre d'imagerie d'Orsay, laboratoire de neurosciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg) et sept collaborations internationales sur la cognition comparée (USA et Suisse), sur la sérotonine (Suisse), sur l'étude des tranches de cerveaux de céphalopodes (Jérusalem - Israël), l'étude de la vision (Israël), sur l'imagerie médicale (Cologne - Allemagne) et sur l'industrie pharmaceutique (Johnson et Johnson - Belgique).

Le laboratoire de pharmacologie accueille chaque année une quinzaine d'étudiants de l'UFR de pharmacie de Caen de 2^{ème} année en stage. Il participe également au Master 1- recherche en sciences de la santé qui intègre notamment des unités d'enseignement spécialisées en pharmacologie ainsi qu'aux enseignements et aux stages de l'IUT de Caen en Génie Biologique (notamment DUT "Analyses bio-chimiques" et en licence professionnelle "Biologie analytique et expérimentale")¹⁵¹.

Situé actuellement dans des locaux vétustes du CERMN rue Vaubenard, le GMPc devait rejoindre, après restructuration complète, les locaux occupés actuellement par le laboratoire de Physiologie du Comportement des Céphalopodes au premier étage de l'ancien bâtiment dédié à l'ex-Groupement de Recherches Pharmacologiques (GRP), à proximité de l'UFR de Pharmacie. Ces locaux appartiennent à la ville de Caen et sont mis à la disposition de l'Université de Caen gratuitement jusqu'en 2009. Or, devant le dépassement de l'enveloppe initialement prévue pour aménager des locaux spécifiques (notamment pour l'expérimentation animale)¹⁵² et faute d'autorisation de travaux délivrée par la ville de Caen, d'autres solutions doivent être envisagées. Ainsi, il serait prévu de construire en sous-sol de l'UFR de sciences pharmaceutiques (locaux aveugles) une partie des laboratoires du futur GMPc et notamment les salles spécifiques pour les activités animalerie et études comportementales. Il restera toutefois un besoin de locaux conventionnels pour l'accueil, l'administration et laboratoires "ouverts" que ne prévoient pas les financements actuels.

¹⁵¹ Il convient de citer également la participation au DU "Expérimentation animale appliquée à la recherche biomédicale" au sein de l'Institut de Biologie Fondamentale et Appliquée (IBFA).

¹⁵² Le dépassement des travaux pour la construction des nouveaux laboratoires de chimie du CERMN et du nouveau laboratoire de pharmacologie (GMPc) est estimé à 600 000 euros.

2.3.1.4. La recherche clinique et la pharmacovigilance en Basse-Normandie

La recherche clinique constitue le prolongement de la recherche fondamentale pour valider l'efficacité mais aussi l'innocuité d'une molécule à visée thérapeutique. Il existe ainsi plusieurs étapes successives pour finaliser cette démarche. Tout d'abord, les laboratoires qui disposent d'une nouvelle molécule ou de toute autre stratégie thérapeutique s'engagent dans un processus de développement qui débute par des tests *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal (cas du GRECAN, de l'équipe de Pharmacologie-Physiologie du CERMN, des équipes rattachées à la plate-forme CYCERON, etc.). Par la suite, les tests pré-cliniques sur l'animal correspondent, rappelons-le, à une procédure spécifique et contrôlée avant les études cliniques réalisées sur l'homme en partenariat avec les grands laboratoires pharmaceutiques.

La Basse-Normandie dispose sur Caen d'unités de recherche clinique au Centre de Lutte contre le Cancer François BACLESSE et depuis peu, au CHU en partenariat avec la société privée THERAPHARM spécialisée dans l'investigation clinique (cf. chapitre précédent sur la filière économique). A cet égard, il convient de faire la distinction entre les unités de recherche clinique (cellules opérationnelles d'attachés et techniciens de recherche clinique) et les Centres d'Investigation Clinique (CIC), le CHU et le Centre F. BACLESSE disposant des premiers. En revanche, pour être considéré comme CIC, il faut être labellisé par l'INSERM, ce qui nécessite de disposer de structures de recherches pré-cliniques très poussées en amont et une recherche clinique aux capacités d'analyses très développées. Le CHU de Caen, fort de ces liens étroits avec les équipes INSERM des Dr. VIVIEN (CYCERON), EUSTACHE et LAUNOY (CHU) comme des équipes CNRS (Dr. BERNAUDIN à CYCERON), répond cette année à l'appel d'offre INSERM pour obtenir à terme cette labellisation.

2.3.1.4.1. L'Unité de Recherche Clinique du Centre François BACLESSE

Le Centre F. BACLESSE mène depuis un certain nombre d'années des recherches cliniques de phases 2 et 3. En phase 2, est recherchée l'efficacité du candidat médicament, ce qui concerne entre 50 et 60 malades en lien direct avec les activités biologiques et radiologiques de l'établissement. Ce dernier dispose, depuis peu, de 2 lits d'investigation clinique pour les phases précoces (phase 1) pour lesquels 0,6 Equivalent Temps Plein a été affecté (médecin, personnels de recherche clinique). Une vingtaine de malades¹⁵³ en fin de vie sont concernés.

Le Centre F. BACLESSE mène ces phases en relation avec l'industrie pharmaceutique et certaines recherches s'intègrent dans le cadre d'une coopération entre les centres de lutte contre le cancer au niveau national. L'établissement participe ainsi activement aux actions du Plan Cancer dans le cadre notamment du canceropole Nord-Ouest Lille-Amiens-Rouen-Caen qui implique 7 établissements. Il répond en outre aux programmes lancés et financés par l'Institut National du Cancer (InCa). L'un des objectifs à terme du Centre F. BACLESSE est d'être parmi les

¹⁵³ Il n'y a pas de volontaires sains du fait de la toxicité des molécules en cancérologie.

premiers en France à tester le plus vite possible chez les malades les molécules innovantes¹⁵⁴.

Le développement de la recherche clinique en cancérologie est mené de façon indissociable avec la recherche en biologie.

L'activité liée à l'introduction chez l'homme de nouvelles molécules avec l'évaluation de leur toxicité est complexe en phase précoce et nécessite des moyens dédiés.

Le développement récent des thérapies ciblées¹⁵⁵ complexifie davantage le processus et exige des moyens encore plus importants notamment en pharmacocinétique et en imagerie (études translationnelles).

Il convient d'insister sur le fait que le GRECAN est le seul laboratoire bas-normand en position d'aller vers un pré-médicament à l'horizon 5-10 ans. L'unité de recherche clinique du Centre de Lutte contre le Cancer pourrait jouer à l'avenir dans ce cadre un rôle évident.

2.3.1.4.2. Le Centre de Recherche Clinique du CHU de Caen : un projet né de la coopération avec une entreprise privée

En 2006, un rapprochement entre l'unité clinique de l'entreprise Therapharm et le CHU de Caen s'est tissé sur l'initiative de praticiens du CHU particulièrement investis en recherche clinique.

Le constat a été fait d'un besoin de techniciens à même de gérer les aspects de protocoles cliniques sur des patients au CHU et de là, un projet de Centre de Recherche Clinique (CRC) a mûri sur la base d'une plate-forme commune CHU-Therapharm pour des essais de phases précoces¹⁵⁶ de phase 1 et de phase 2.

Le CRC a ouvert durant l'été 2007 avec 10 lits de pharmacologie clinique au CHU après agrément de la DRASS et de l'AFSSAPS. Les quatre pôles forts de la recherche clinique au CHU seront développés au sein de ce CRC, à savoir : la cancérologie, le cardio-vasculaire, les neurosciences et l'immuno-infectieux, mais l'ensemble des disciplines médicales aura accès à cette plate-forme.

Fort d'un potentiel total de 29 lits (dont 19 chez THERAPHARM), le partenariat entre une entreprise privée et un établissement public s'appuie sur la

¹⁵⁴ Contrairement au Centre de Recherche Clinique du CHU de Caen (cf. infra) qui concernera toutes les pathologies, la recherche clinique au Centre F. BACLESSE ne concerne que les traitements contre le cancer.

¹⁵⁵ Les thérapies dites "ciblées" désignent des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Par opposition aux médicaments de chimiothérapie traditionnelle qui s'opposent, globalement, à la multiplication des cellules, les médicaments de chimiothérapie "ciblée" visent les mécanismes intimes de la cancérisation des cellules (Source : <http://www.infocancer.org>).

¹⁵⁶ Les recherches en phase précoce chez l'homme, au sein de la phase 1, consiste à adapter la dose du médicament expérimental via l'étude de la sécurité ou de la pharmacodynamie et de la relation dose-effet.

complémentarité des compétences, cette collaboration représentant, selon ses promoteurs, une première en France.

2.3.1.4.3. Les perspectives d'avenir en matière de recherche clinique

L'avenir de la recherche clinique en Basse-Normandie passe par le développement d'un partenariat étroit entre l'ensemble des établissements concernés et notamment entre le Centre F. BACLESSE et le CHU du fait des compétences complémentaires ou croisées (cancérologie).

Il convient d'indiquer qu'un contrat de confidentialité a été signé il y a quelques années entre le Centre F. BACLESSE et la société THERAPHARM mais aucune molécule n'a encore été testée en commun à ce jour, THERAPHARM étant peu orienté dans la cancérologie. Toutefois, le nouveau Centre de Recherche Clinique du CHU de Caen devrait consacrer 25 % de son activité à l'expérimentation en cancérologie, de nombreux protocoles étant déjà en cours dans ce domaine pour lesquels les professeurs du CHU sont investigateurs principaux. Du fait de ce potentiel, le site sera en mesure de répondre aux sollicitations de laboratoires pharmaceutiques internationaux qui recherchent ce type de structures professionnalisées assurant une extrême confidentialité.

Selon certains responsables du secteur, pour développer une infrastructure de recherche clinique performante en région, il conviendrait de disposer des moyens humains adaptés et notamment en postes d'attachés de recherche clinique, en biostatisticiens et spécialistes de l'analyse et de la gestion statistiques des données des études cliniques. A ce sujet, un projet de plate-forme de traitements statistiques et de saisie de données (Data Management) en lien avec l'activité de tests cliniques ouvert à d'autres partenaires pourrait se développer sur Caen.

De même, des partenariats sont à développer entre les acteurs de la recherche clinique en Basse-Normandie en lien avec les laboratoires universitaires et les plateaux techniques. Certaines équipes rattachées à la plate-forme CYCERON qui développent des travaux notamment sur le cancer (tumeurs du cerveau) et les outils d'imagerie disponibles sur le site à l'instar de la caméra PET Scan, équipement rare, pourraient être mobilisés dans le cadre des essais cliniques.

Toutefois, il manque en Basse-Normandie un maillon entre la sélection en laboratoire de recherche universitaire d'une molécule à visée thérapeutique et l'administration d'un candidat médicament chez l'homme. Les tests pré-cliniques nécessitent des moyens considérables en matériels, en compétences et en conseils pour aboutir aux autorisations données par l'AFSSAPS permettant de débiter la phase d'administration chez l'homme. Par exemple, à partir des tests prometteurs conduits notamment sur l'animal au GRECAN comme à CYCERON, il conviendrait de passer à l'étape intermédiaire vers la définition du candidat médicament. Or, cette phase coûte très cher et il paraît exclu de concevoir un tel outil en Basse-Normandie faute de potentiel suffisant (trop peu de molécules à valoriser ainsi) puisqu'il n'existe que deux leaders de niveau international dans ce domaine en France. Signalons que l'un d'eux, la société CIT (Centre International de Toxicologie), localisée sur le BioNormandie Parc près d'Evreux en Haute-Normandie, met en place et réalise de telles études pour le compte des laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de

biotechnologie. Cette société dispose d'unités animales et de laboratoires équipés de techniques de pointe ainsi que des experts compétents.

Un partenariat pourrait s'envisager avec la Haute-Normandie en développant des complémentarités en lien également avec le Centre d'Investigation Clinique dont dispose le CHU Charles NICOLLE de Rouen. Il conviendrait ainsi de disposer à l'échelle des deux régions d'un *continuum* de la molécule à la pharmacovigilance en passant par le médicament et la recherche clinique.

2.3.1.4.4. La pharmacologie médicale au CHU de Caen : de la recherche fondamentale à la pharmacovigilance

Considérée comme la quatrième phase du cycle de vie du médicament, la pharmacologie est une discipline transversale qui concerne toutes les spécialités : elle fait appel à des compétences diverses et complémentaires allant de l'analyse de médicaments et toxiques par des moyens très sophistiqués jusqu'au suivi post-AMM et aux recherches cliniques sur les médicaments. Par nature la pharmacologie médicale a pour objectifs d'étudier les moyens d'un bon usage des médicaments, les interactions médicamenteuses et les effets néfastes de ces médicaments ; son champ est donc plus large que la seule pharmacovigilance, qui d'ailleurs a elle-même évolué puisque ses compétences, organisées au niveau régional, comprennent aussi l'information sur le médicament.

Le service de Pharmacologie du CHU de Caen, est unique dans la région Basse Normandie. Il est dirigé par le Pr COQUEREL, médecin clinicien et professeur des universités.

a) *Le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie clinique*

Dans le cadre, des activités de laboratoire, l'un des objectifs majeur concerne le suivi thérapeutique des médicaments. Celui-ci consiste à faire des dosages sanguins de médicaments très puissants et potentiellement dangereux afin d'ajuster la dose quotidienne (posologie) aux caractères particuliers d'un individu donné. Cette optimisation thérapeutique permet de diminuer les accidents liés aux médicaments et d'augmenter l'efficacité et l'acceptation de la prise chronique d'un traitement. Parfois, l'ajustement de la posologie nécessite de faire plusieurs prises de sang en quelques heures pour une étude pharmacocinétique précise. D'autre part le laboratoire intervient dans la prise en charge des intoxications et l'évaluation et l'information sur les pharmacodépendances (toxicomanies) et accidents médicamenteux par surdose (tentatives de suicide par exemple). Les compétences sont particulièrement développées en termes de cinétique¹⁵⁷ et biodisponibilité¹⁵⁸. Ces missions sont associées à une activité d'enseignement et de recherche.

Les équipements du laboratoire sont très diversifiés : des automates d'immunoanalyses (Abbott et Cobas), en un parc de chromatographes (5 HPLC dont 2 avec barrettes de diode) des

¹⁵⁷ On entend par cinétique ou pharmaco-cinétique, les vitesses d'absorption, d'action et d'élimination des médicaments.

¹⁵⁸ En médecine, la biodisponibilité est un terme utilisé pour décrire une propriété pharmacocinétique des médicaments. La biodisponibilité c'est la proportion d'une substance qui va effectivement agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée.

Chromatographes en Phase Gazeuse (CPG) et notamment une dotation récente de deux CPG avec Spectromètres de Masse (CPG-MS). Prochainement, le CHU de Caen recevra son premier HPLC-MSMS, une machine de référence pour étudier finement la pharmacocinétique et la toxicologie humaine tant dans des buts diagnostiques et de suivi thérapeutique que d'évaluation en recherche clinique. Le laboratoire a également des compétences en radioanalyse et ses activités de radio-immuno-analyse (RIA) sont intégrées dans une entité commune, en cours de structuration. Il possède un radio-imageur (Beta Imager 2000) qui permet de quantifier spécifiquement des récepteurs sur des coupes histologiques.

Le laboratoire hospitalier du CHU de Caen effectue l'ensemble des examens de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU et des examens spécialisés pour des laboratoires extérieurs. Il comprend actuellement 10 personnes (un praticien attaché, pharmacien biologiste à 0,7 ETP, 5 techniciens, un cadre, un agent de bureau et une secrétaire et 4 biologistes hospitalo-universitaires).

b) Des activités de recherche qui lient les données fondamentales à la recherche clinique

Dans le domaine de la pharmacologie clinique - y compris la pharmacovigilance des recherches cliniques - le CHU de Caen accuse un retard important comparativement à d'autres CHU notamment au sein du G4, instance qui fédère les CHU de Lille¹⁵⁹, Amiens, Rouen et Caen. Ce retard historique est lié à l'insuffisance de moyens humains : tout d'abord on constate un manque de personnels qualifiés en particulier en personnel médical - au sens large (médecins, pharmaciens, biologistes,...) - de même qu'un manque crucial d'assistants ou d'internes (pharmaciens et médecins) . Par ailleurs, il faut relever l'insuffisante implication de cliniciens de haut niveau du fait que les équipes cliniques souffrent, elles aussi, d'un sous effectif médical chronique à Caen (phénomène encore persistant du fait de la longue insuffisance du "*numerus clausus*").

L'un des objectifs actuellement mis en avant par le CHU de Caen est de rattraper le retard notamment en termes d'équipements et de postes médicaux, le but étant à terme de valoriser la recherche médicale en Basse Normandie. Cela pourrait correspondre notamment à l'émergence d'une unité INSERM compétente en pharmacologie. La mise en place du Centre de Recherche Clinique en lien avec THERAPHARM ouvre aussi de nouvelles perspectives, le site pouvant développer dans le domaine de la recherche clinique des spécificités et une complémentarité notamment avec les Centres d'Investigation Cliniques des autres CHU du G4.

La pharmacovigilance est organisée à l'échelon régional. Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Basse-Normandie (CRPV) a pour objet la détection et la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments déjà commercialisés. Il recueille et documente toutes les informations sur les effets indésirables des médicaments et transmet son expertise des accidents et incidents à l'AFSSAPS en élaborant une déclaration justifiée et évaluée avec le ou les cliniciens qui ont notifié la suspicion d'effets indésirables. Ces informations transmises débouchent sur des modifications de l'information médicale¹⁶⁰ voire à des enquêtes

¹⁵⁹ Le CHU de Lille comporte un pôle "médicament". Il constitue dans le Nord-Ouest la référence en matière de recherche clinique.

¹⁶⁰ Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du VIDAL.

nationales qui peuvent modifier les AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) voire mener à des suspensions ou retrait de celles-ci.

La deuxième mission du CRPV est de répondre à toutes les demandes de renseignements sur les médicaments - y compris les nouveaux - pour tous les professionnels de santé. Elle fournit alors une documentation qui est indépendante de toute pression médiatique ou commerciale et qui évalue - dans le contexte clinique mentionné - les risques et bénéfices qui peuvent être attendus des médicaments cités. Ce rôle important de la Pharmacologie médicale nécessite de nombreux enseignements en facultés mais aussi dans le cadre des EPU et de la FMC. Ces dernières années l'équipe a créé des enseignements de Master en Pharmacologie clinique et elle participe de plus en plus à des diplômes d'université (DU, DIU) ou de spécialités médicales (DESC, capacités). On retrouve là une vocation très transversale de la Pharmacologie

c) Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) du Nord Ouest

L'équipe de pharmacodépendance - où sont impliqués 2 des quatre temps pleins HU et des pharmaciens attachés (1 équivalent temps plein) - travaille pour l'ensemble de l'interrégion Nord-Ouest et la Bretagne. Elle suit l'utilisation des médicaments psychotropes et les drogues illicites du point de vue de leur risques pour la santé du fait d'intoxications aiguës ou chroniques (mauvais usages et abus) ou de pharmacodépendance (conduites addictives et dépendances simples). Elle participe à un enseignement spécifique pour les médecins pharmaciens et paramédicaux de la région. Elle répond aux demandes d'informations des professionnels de la santé des éducateurs et des enseignants et parfois aux patients et familles qui font la démarche d'une demande précise. LE CEIP participe à de grandes enquêtes nationales (suivi des traitements de substitution des opiacés, ordonnances falsifiées, décès suspects, soumission chimique,...).

C'est à partir des thématiques du CEIP (pharmacodépendance abus, détournement des psychotropes) que le Service de Pharmacologie du CHU de Caen a créé une équipe de recherche. On y étudie les interactions de certains opiacés avec les benzodiazépines tant au plan des variations de récepteurs que des modifications comportementales des rongeurs. Cette recherche est d'autant plus nécessaire qu'elle ne peut être envisagée chez l'homme pour des raisons éthiques. En revanche dans le cadre de son appartenance à une équipe de recherche de l'université de Caen (UPRES EA 3917) les pharmacologues du CHU contribuent à des recherches sur les effets résiduels des hypnotiques et sur les effets potentiellement dangereux des psychotropes chez les personnes âgées qui prennent le volant.

Pour conclure, il convient d'indiquer que le service de pharmacovigilance du CHU de Caen est en relation avec l'industrie pharmaceutique comme en témoignent la mise en place de plusieurs protocoles d'excellence nationale dans le suivi de médicaments à marge thérapeutique étroite, ou de coût élevé (facteurs de coagulation et facteurs de croissance issus de biotechnologies - G-CSF, EPO... - hormones employées chez l'enfant...). Ces derniers mois, le CRPV de Caen a été reconnu comme centre national de référence pour le Plan de Gestion des Risques

(PGR) de plusieurs médicaments, en lien avec des laboratoires détenteurs de leur AMM.

2.3.2. Les équipements et les moyens humains

2.3.2.1. Vers la constitution de plateaux techniques partagés

Les coopérations existantes entre les laboratoires en Basse-Normandie concernant des thématiques en lien avec le médicament et les produits frontières sont, comme nous venons de le voir, très prolifiques pour le développement d'axes de recherche performants. La pluridisciplinarité est à la base même de nouveaux programmes voire de la constitution de nouvelles équipes, comme en témoigne le projet de constitution du Groupe Mémoire et Plasticité Comportementale. Ce mouvement est conforme à la volonté affichée au niveau régional de fédérer les équipes de recherche en développant des plateaux techniques reposant sur la mutualisation des équipements. Cet aspect est au cœur même de la nouvelle structuration de la recherche régionale dans le cadre du projet de Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) bas-normand. De même la constitution de l'Institut Fédératif de Recherche ICORE relève de la même logique. Comme nous avons pu le voir précédemment, la constitution de centres de ressources s'intègre dans ce mouvement (chimiothèque, Algobank, tumorothèque...).

Tous les travaux conduits nécessitent en effet des outils performants et très coûteux pour la fabrication, la synthèse et la caractérisation des molécules à visée thérapeutique et la plupart des laboratoires publics ont bénéficié d'un appui financier important de l'Etat et de la Région Basse-Normandie notamment dans le cadre des précédents Contrats de Plan. Ces grands équipements performants et d'excellent niveau constituent un indéniable facteur d'attractivité notamment en termes de recrutement de chercheurs (statutaires ou doctorants) en région.

A titre d'exemple, la plupart des équipements dont disposent le Centre d'Etude et de Recherche sur le Médicament de Normandie et le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique sont, du fait de leurs coûts, mutualisés y compris parfois au niveau des moyens humains nécessaires pour les faire fonctionner. Le regroupement des forces en présence constitue un atout considérable en matière de recherches sur le médicament en Basse-Normandie.

A ce propos, l'analyse de nouvelles molécules à visée thérapeutique nécessite des outils de pointe comme :

- **la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)¹⁶¹** afin d'aboutir à la cartographie de la structure des molécules en solution. Deux spectromètres par RMN sont disponibles au LCMT et un au CERMN. Pour les expériences sophistiquées (multidimensionnelles ou noyaux exotiques), le CERMN réalise des expériences au LCMT (ingénieur commun aux deux structures). De la même manière,

¹⁶¹ Voir définition dans le glossaire.

CYCERON qui n'a pas le nombre suffisant de chimistes organiques pour prétendre disposer en propre d'un tel outil utilise également l'atelier du LCMT¹⁶².

- **la Spectrométrie de Masse**, équipement haut de gamme dont dispose le LCMT pour l'étude de la masse des molécules qui permet au chimiste de déterminer des informations cruciales sur le résultat de la réaction chimique ; cette activité fait appel à des compétences très pointues dans ce domaine.
- **la Diffractométrie à Rayons X**, équipement spécifique permettant de prendre des photographies des molécules qui donnent de nombreuses informations (comme la structure absolue de la molécule étudiée, longueur des liaisons, la position des atomes dans l'espace). Outre la détermination de la structure des molécules, cet outil permet d'utiliser ces molécules pour une réaction suivante (pour un ligand, pour une catalyse...). Il existe une collaboration exemplaire entre le LCMT et le CERMN puisqu'il existe un service commun aux deux laboratoires, cet équipement étant localisé au CERMN. Un ingénieur dépendant des deux structures est attaché au fonctionnement de cet outil.
- **la Chromatographie** (formes gazeuse et liquide) qui est un moyen de doser et d'étudier les concentrations et proportions relatives des molécules. Contrairement à d'autres sites universitaires, un atelier central a été monté au LCMT avec du personnel spécialisé qui assure une formation aux doctorants.

Ces outils peuvent en outre être utilisés par des industriels notamment pharmaceutiques dans le cadre d'un partenariat. Les demandes existent notamment de la part des PME du secteur qui ne bénéficient pas de ces équipements ou qui n'en ont qu'un besoin épisodique. Les laboratoires peuvent répondre aux besoins industriels en termes de prestations de services, phase qui permet souvent de tisser des liens avec les entreprises intéressées et des poursuites de collaborations. Le LCMT et le CERMN possèdent également d'autres équipements spécifiques que les intervenants extérieurs peuvent utiliser.

Côté équipements, le CERMN dispose, en propre, de 1 500 m² de laboratoire de chimie, 50 postes de travail sous 25 hottes et 150 mètres linéaires de paillasse équipées. Il possède des équipements semi-lourds de chimie (stations de pompage, d'hydrogénation, réacteurs variés, micro-ondes, ultrasons, spectromètres, polarimètre) et d'équipements lourds (Résonance Magnétique Nucléaire, Chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse, Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse, Diffractomètre) ainsi que des stations de modélisation moléculaire.

Le GRECAN bénéficie pour sa part d'un plateau technique très pointu avec des équipements acquis par la structure ou dans le cadre du pôle régional de recherche en Biologie Médicale et Epidémiologie¹⁶³ grâce à l'aide notamment du Conseil Régional de Basse-Normandie dans les domaines de la protéomique, de la biologie moléculaire et cellulaire oncologique, de la génotoxicologie et de l'étude des facteurs de risque de cancer. Ces équipements ont été des éléments essentiels au développement des projets de l'équipe.

¹⁶² En contrepartie, d'autres complémentarités existent avec CYCERON permettant l'utilisation d'équipements de ce Centre par des chercheurs du LCMT.

¹⁶³ Pôle ainsi dénommé dans le cadre du Contrat de Plan Etat-Région 2000-2006.

Les co-financements renouvelés du Conseil Régional en matière d'équipements ont ainsi fortement contribué au développement des projets en histo-imagerie quantitative, dans le cadre de collaborations entre diverses équipes de l'Université de Caen-Basse-Normandie et de l'ENSICAEN, en liens étroits avec des entreprises, au dépôt de brevets, et à l'acquisition d'une visibilité nationale et internationale pour ce champ de recherche. Le plateau technique très performant est à la base de la création de la plate-forme d'histo-imagerie quantitative de l'Institut Fédératif de Recherche ICORE. Dans ce domaine, on notera que la Région intervient actuellement dans le financement de deux thèses en co-tutelle entre le GRECAN et le GREYC.

Les deux cytomètres en flux (un analyseur et un analyseur-trieur, seul appareil de ce type sur le site caennais), acquis grâce aux crédits de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) et du précédent Contrat de Plan Etat-Région en faveur du Pôle de Recherche "Biologie médicale et Epidémiologie", constituent aujourd'hui la base de la plateforme de cytométrie de l'IFR ICORE. De même, le système de recherche de mutations géniques DHPLC¹⁶⁴ acquis dans le cadre d'un co-financement (ARC) et du CPER, dans le cadre d'un projet associant chercheurs et biologistes hospitaliers, a été un élément de reconnaissance et d'accréditation du laboratoire de Biologie Clinique Oncologique du Centre François BACLESSE, dont l'activité en génétique des cancers couvre le Grand Ouest.

Citons également la nouvelle animalerie dédiée à l'accueil de rongeurs immunodéprimés aménagée sur le site du GRECAN grâce à l'appui financier de la Région, qui constitue un outil unique en région et indispensable à l'évaluation "pré-clinique" de thérapies innovantes en cancérologie. Son installation a permis une rapide montée en puissance des projets dans ce domaine, le dépôt de brevets, le développement de collaborations avec d'autres équipes (CERMN, CYCERON), l'intégration dans le Consortium national "siRNA *in vivo*" créé sous l'égide de la Ligue Nationale contre le Cancer.

Il convient en outre de relever un partenariat en cours d'établissement avec CYCERON dans le cadre de l'acquisition de la micro TEP (Tomographie par Emission de Positons) adapté aux petits animaux et ce, en cohérence avec les partenariats envisagés avec une entreprise haut-normande (Quidd).

L'ensemble des équipements a fortement contribué à l'accroissement de l'attractivité des laboratoires du GRECAN vis-à-vis de partenaires industriels, objectivée à ce jour par l'établissement de convention avec trois PME et qui place l'équipe de recherche dans une situation favorable pour la négociation avec l'industrie pharmaceutique.

Les équipements de pointe de la plate-forme CYCERON constituent un ensemble unique regroupant cyclotron et laboratoires de radiochimie dont une salle blanche pour la production de radiopharmaceutiques, laboratoires de biologie moléculaire et cellulaire, animalerie et installations d'expérimentation associées, caméras à positons, appareils d'imagerie par résonance magnétique à très haut champ (3 et 7 Teslas), appareil de cartographie électro-encéphalographique. Le fonctionnement et le développement de cette plate-forme reconnue au niveau

¹⁶⁴ Denaturing High Performance Liquid Chromatography.

national sont assurés par plus de 40 ingénieurs et techniciens mutualisés au sein de services communs.

Enfin, on peut relever que l'équipe de recherche "Biologie Moléculaire et Cellulaire de la Signalisation" est dotée d'équipements de culture cellulaire (hottes à flux laminaires) mais la grande partie des équipements est mutualisé entre les équipes (cytomètres, PCR quantitative¹⁶⁵...).

2.3.2.2. L'importance des nouveaux dispositifs d'allocations destinés aux jeunes chercheurs

Parmi les difficultés de valorisation des travaux de la recherche bas-normande, certains, parmi les responsables de laboratoires rencontrés, ont regretté l'absence de dispositifs d'aides suffisantes au financement des salaires des jeunes chercheurs, situation préjudiciable selon eux au développement de la valorisation des travaux de recherche.

On notera que le Conseil Régional a très tôt mis en place des allocations de recherche permettant de rétribuer de jeunes chercheurs au sein des laboratoires.

Premier dispositif à relever, les allocations de recherche co-financées sont destinés à rétribuer de jeunes chercheurs préparant une thèse et désirant obtenir un doctorat d'Université. Cette aide, d'un montant maximum de 13 594 euros, est conditionnée par un co-financement avec une entreprise, un organisme de recherche ou une association. Le recours systématique à ces allocations est assez courant au sein des laboratoires impliqués dans des collaborations avec des industries pharmaceutiques comme au sein du Laboratoire Mixte de Recherche entre le CERMN et Servier ou encore dans le cadre du partenariat entre l'équipe "Neuropharmacologie Fonctionnelle" et l'entreprise canadienne NNOXe Pharmaceuticals.

Parmi les autres dispositifs de soutien aux jeunes chercheurs développés par la Région et relevés par les équipes de recherche, il faut souligner que les allocations post-doctorales en laboratoire mises en place par le Conseil Régional depuis 1994 ont sensiblement évolué en juin 2007 pour davantage répondre aux attentes des équipes de recherche.

Ce dispositif a pour objectifs :

- d'accompagner les laboratoires de recherche et en particulier les jeunes équipes, dans le cadre de partenariats avec les organismes de recherche,
- d'accompagner les laboratoires dans le cadre de réponses à des appels à projets interrégionaux, nationaux ou européens,
- de favoriser la mobilité en permettant à de jeunes chercheurs français (aide au retour) ou étrangers en post-doctorat à l'étranger d'être accueillis dans une position non statutaire en Basse-Normandie.

¹⁶⁵ Equipement servant à quantifier des séquences d'ADN ou d'ARN.

L'allocation dans sa nouvelle approche prévoit désormais une durée de l'allocation de 1 an, 18 mois ou 2 ans au regard des besoins et de la durée du projet de recherche concerné. Le renouvellement pour une durée d'un an sera exceptionnellement possible à condition d'une part de prouver que le laboratoire a soutenu le candidat concerné dans sa démarche d'obtention d'un poste de chercheur titulaire ou d'autre part de montrer que le projet de recherche pour lequel l'allocation a été attribuée n'est pas achevé. Il était reproché au précédent dispositif sa durée sur une seule année éventuellement prorogée de six mois. L'aide de la Région s'élève à 40 800 euros par an, enveloppe consacrée à la rémunération, charges comprises du post-doctorant.

Pour bénéficier de ce dispositif, le post-doctorant doit avoir obtenu sa thèse dans une école doctorale autre que celles habilitées en Basse-Normandie. Sur ce point, certains dirigeants de laboratoires nous ont fait part de leur regret que les étudiants bas-normands ne puissent pas bénéficier de cette mesure, ce qui aurait pour effet de limiter la fuite des cerveaux de la région. Toutefois, l'esprit de cette mesure est bien de favoriser la mobilité des chercheurs, objectif aujourd'hui partagé au niveau national et européen.

2.3.2.3. Des moyens insuffisants en termes de documentations scientifiques

Enfin, un autre point problématique concerne la documentation qui apparaît cruciale dans ces domaines de recherche. L'accès aux banques de données documentaires et encyclopédiques mondiales concernant les quelque 19 millions de molécules connues, information aujourd'hui en ligne, constitue un enjeu majeur pour rester au fait des connaissances pointues sur le sujet par rapport aux concurrents anglo-saxons notamment. Le coût des abonnements à ces bases de données est relativement élevé ; les équipes universitaires ne sont pas toujours en mesure de le supporter¹⁶⁶. La recherche caennaise est bien positionnée dans l'accès à ces connaissances mais certains aspects mériteraient d'être développés et accompagnés par les financeurs institutionnels¹⁶⁷ pour rattraper un retard par rapport aux collègues britanniques ou allemands. Ainsi, on recense à l'heure actuelle sur le site universitaire de Caen¹⁶⁸ notamment via le Service Commun de la Documentation de l'Université de Caen, un (seul) accès aux revues *Chemical Abstracts* pour l'ensemble des laboratoires caennais, trois accès à *Beilstein*, un accès aux données de l'INstitut de l'Information Scientifique et Technique (INIST), un accès à l'American Chemical Society Publications avec ses archives, deux journaux de la Royal Society of Chemistry. En revanche, n'est pas disponible l'accès à d'autres bases de données fondamentales comme *Thieme*, *Wiley* ou *Organic Letters*.

¹⁶⁶ Il existe une collaboration entre l'ENSICAEN et l'Université de Caen qui centralise en Basse-Normandie tous les moyens documentaires et l'accès via le réseau à ces bases documentaires. Les droits d'accès sont très élevés.

¹⁶⁷ Les dotations de l'Etat ne suivent pas l'augmentation importante des abonnements à ces bases de données ou revues internationales.

¹⁶⁸ Selon les responsables du LCMT.

PARTIE III

LES ENJEUX ET LES PERSPECTIVES DE LA FILIERE

Après avoir présenté la situation de la filière par grands secteurs, il paraît désormais opportun de consacrer un développement à la fois sur les relations entre les différents maillons des domaines d'activités concernés et d'analyser les principaux enjeux et les problématiques qui se posent.

3.1. LA PROBLEMATIQUE DES PARTENARIATS RECHERCHE-INDUSTRIE EN BASSE-NORMANDIE ET LES ENJEUX DE LA VALORISATION DES TRAVAUX DE RECHERCHE MENES EN BASSE-NORMANDIE

3.1.1. De nombreux partenariats entre les laboratoires de recherche et l'industrie pharmaceutique ou cosmétique extérieure à la Basse-Normandie

La plupart des équipes de recherche présentées dans le chapitre précédent entretiennent des partenariats avec des entreprises pharmaceutiques ou cosmétiques situées quasi exclusivement hors région. Cette situation s'explique principalement par le fait que les établissements des entreprises pharmaceutiques présents en Basse-Normandie sont des unités de production sans structure de R&D intégrée en leur sein. La recherche pharmaceutique est en fait principalement concentrée au niveau national en Ile de France, en région Rhône-Alpes ou en région Languedoc-Roussillon mais celle-ci est de plus en plus internationalisée. Beaucoup de laboratoires pharmaceutiques implantés en France (et notamment en Basse-Normandie) relèvent de capitaux étrangers et les structures de R&D sont souvent situées en dehors de l'hexagone.

Il paraît opportun de développer ici ce point en se focalisant sur les principaux partenariats existants et aborder les enjeux pour les années à venir en la matière.

3.1.1.1. Les partenariats industriels et l'essaimage autour des activités du CERMN

a) Les activités de valorisations et d'essaimages du CERMN

Le CERMN est au cœur même de la problématique de la valorisation. La coopération avec le monde industriel est très intense puisqu'elle représente la moitié de l'activité scientifique et de l'ordre de 80 % de ses moyens financiers. Le CERMN constitue à cet égard le plus gros contributeur de contrats industriels au sein de l'Université de Caen Basse-Normandie.

Les approches scientifiques du CERMN développées ces dernières années ont conduit à un renforcement des partenariats industriels. Ainsi, les liens avec les entreprises (laboratoires SERVIER, Sanofi-Aventis, PCAS...) ont notamment permis au laboratoire de bénéficier de bourses de thèse cofinancées par le Conseil Régional¹⁶⁹. Le CERMN est également doté de plusieurs bourses post-doctorales en relation avec des projets industriels. Par ailleurs, le laboratoire dispose en la matière de dotations ponctuelles sur certains programmes (chimiothèque, vectorisation...).

Les partenariats avec les entreprises pharmaceutiques impliquent quasi-exclusivement des établissements nationaux ou internationaux situés hors région. En Basse-Normandie, les liens existants sont des contrats de recherche dans les domaines de la parapharmacie ou de la chimie fine. On relève bien quelques travaux de prestation de service par exemple avec les Laboratoires Gilbert à Hérouville-Saint-Clair. Les montants de ces contrats sont mineurs. Toutes les tentatives de rapprochement avec des entreprises (notamment PME) régionales n'ont jusqu'à présent pas abouti.

Concernant la valorisation, le CERMN a, depuis sa création, déposé près de 50 brevets sur des molécules nouvelles dont 6 au cours des 4 dernières années. Actuellement, le maintien d'un brevet "orphelin" de son parrain industriel¹⁷⁰ qui concerne une molécule aux propriétés anti-cancéreuses nécessite des financements que l'Université de Caen Basse-Normandie a du mal à mobiliser, faute principalement de disposer d'un fonds dévolu à cet effet. Les besoins financiers pour protéger ce brevet au niveau international sont estimés à 20 000 euros par an. Cette problématique a été soulevée par plusieurs laboratoires universitaires en région qui souhaiteraient voir mis en place un fonds régional de capital risque destiné à répondre à ce besoin.

L'essaimage à partir du CERMN est une réalité puisque la structure a été jusqu'à présent à l'origine de la création de deux sociétés de valorisation qui ont été déjà précédemment présentées, à savoir :

- **SYNTHEVAL SA** en 1995 dont le domaine d'activité est la chimie fine. Cette start-up peut prendre en charge, à la demande des entreprises, la production en quantités allant du gramme à des dizaines de kilogrammes, de matières premières, d'intermédiaires de synthèse ainsi que des substances de référence,

¹⁶⁹ Par exemple, depuis 2006, le département de modélisation moléculaire bénéficie d'une bourse de thèse financée à 100% par la Région.

¹⁷⁰ Faute d'avoir à ce jour développé un candidat médicament, SERVIER souhaite rétrocéder à l'Université le brevet afin qu'elle puisse l'exploiter.

de réactifs biologiques ou des médicaments en cours de développement. Le laboratoire offre des prestations de service complètes allant de la recherche d'une voie de synthèse d'une substance nouvelle à l'optimisation d'un procédé et à son extension à plus grande échelle. Synthéval occupe ainsi un créneau original en réalisant des tâches pour le compte d'autrui.

- **BOROCHEM SA** en 2005 sous l'impulsion d'un jeune chercheur dont la thèse co-financée par la Région Basse-Normandie et le groupe SANOFI AVENTIS portait sur la faisabilité d'une catégorie de molécules dérivées du bore réputées instables à partir de la cryochimie. Les travaux conduits suscitèrent alors l'intérêt de plusieurs groupes pharmaceutiques et de leurs sous-traitants. Le choix de conserver et de valoriser un savoir-faire fut retenu. De là, Normandie Incubation a accompagné la jeune pousse dans les démarches d'accompagnement et de développement de l'entreprise qui a en outre été récompensée, notamment comme Lauréat du Concours National de Création d'Entreprises de Technologies Innovantes du Ministère délégué à la Recherche dans la catégorie "Création-Développement" en octobre 2005.

En matière de valorisation, il faut ajouter que les travaux du CERMN ne concernent pas les seuls aspects thérapeutiques comme le montre la coopération avec la société PCAS¹⁷¹, fournisseur de produits chimiques notamment pour les sociétés de cosmétique. A cet égard, une thèse actuellement co-financée par PCAS et le Conseil Régional a trait à la mise au point de produits solaires et anti-inflammatoires dérivés de substances naturelles contenues dans le riz et l'avoine (acides férullique et avénalumine). Notons enfin qu'une société de service visant à aider à constituer des dossiers dans le cadre des réglementations actuelles concernant les produits chimiques et les biocides (REACH) pourrait voir le jour en 2007 en partenariat avec un groupement d'industriels de la chimie.

b) Un laboratoire mixte, fruit de la coopération entre le CERMN et la société SERVIER

Le CERMN a développé en 2000 en son sein un Laboratoire Mixte de Recherche (LMR)¹⁷² en partenariat avec les Laboratoires SERVIER¹⁷³. Le LMR a pour but de répondre de manière souple et réactive aux besoins de recherche de l'industrie pharmaceutique dont les programmes ne sont pas toujours compatibles avec la longueur et quelquefois la lourdeur des thèses qui durent au moins trois ans. Ce laboratoire mixte a également été créé pour faire face aux besoins de confidentialité imposée par les premières étapes de la recherche dans le domaine du médicament. Sur ces bases, les laboratoires Servier financent aujourd'hui trois ingénieurs, et un post-doc (salaires + frais de fonctionnement)¹⁷⁴ qui réalisent des travaux de pharmacomodulation chimique afin de valoriser avec efficacité et réactivité les résultats obtenus par les équipes de chimie thérapeutique du CERMN.

¹⁷¹ Dont un établissement est localisé à Couterne dans l'Orne. La R&D pour cette entreprise est en revanche localisée en Ile de France.

¹⁷² L'un des trois laboratoires mixtes existants en Basse-Normandie ; les autres concernent les thématiques suivantes : analyse des microcircuits - analyse de défaillance des circuits Intégrés avec NXP et transactions électroniques sécurisées avec France Télécom R&D. En France, il n'existerait que deux laboratoires mixtes dans le domaine du médicament.

¹⁷³ Deuxième groupe pharmaceutique français au niveau mondial.

¹⁷⁴ La participation financière de l'entreprise SERVIER est de 310 000 euros.

L'Etat met en contrepartie les installations et le matériel lourd. Le budget du LMR est en constante croissance depuis 2000 (de 85 000 à 325 000 Euros). La structure s'est renforcée ces dernières années par la création d'un poste d'ingénieur supplémentaire, le financement régulier d'un post-doc et une forte augmentation de son financement qui a doublé entre 2002 et 2006.

Les travaux réalisés ont pour objectif principal la valorisation et l'optimisation des résultats des travaux de recherche menés au CERMN. Les activités du LMR sont donc principalement tournées vers l'optimisation des touches¹⁷⁵ et la production de molécules destinées aux études pré-cliniques dans des quantités allant jusqu'à la dizaine de grammes. Une particularité réside aussi dans la réactivité qui est demandée aux membres de ce laboratoire qui doivent être capables de produire rapidement de petites séries exploratoires, de transmettre des échantillons aux pharmacologues et de facilement moduler les programmes en fonction des résultats ou à défaut de les abandonner très rapidement. Ce mode de travail n'est possible que s'il n'est pas trop contraint par les exigences académiques qui sont d'une autre nature et ceci est la raison pour laquelle ce sont des docteurs-ingénieurs qui sont en charge de la réalisation de ces études au sein du LMR.

Pour les responsables de la recherche du groupe SERVIER rencontrés dans le cadre de la présente étude, l'intérêt de cette collaboration porte essentiellement sur les fortes compétences et la créativité du CERMN. Ils insistent sur l'intérêt de constituer des pôles d'excellence dans le domaine médico-pharmacologique qui seraient susceptibles d'attirer les industriels dans ce secteur.

Les responsables du CERMN souhaiteraient ainsi que la Région, dont la contribution se limite au co-financement de thèses, s'implique davantage dans cet équipement potentiellement stratégique pour le développement régional. Le dossier concernant l'avenir des locaux du LMR précédemment évoqué revêt ainsi toute son importance. La direction de la recherche du groupe SERVIER attire à ce propos l'attention sur la nécessité de disposer de locaux susceptibles de répondre aux possibles besoins d'extension future du laboratoire mixte.

3.1.1.2. Les Collaborations industrielles du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique de l'ENSICAEN

Dans le domaine de la chimie organique en lien notamment avec le médicament ou la cosmétique-parfumerie, le LCMT entretient de nombreux partenariats industriels dont la plupart concerne des entreprises nationales ou internationales situées hors région telles que Servier, L'Oréal, Sanofi-Aventis, Bayer CropScience, Pierre Fabre, IAP Métrie (Evreux), Robertet (Grasse), Arkema¹⁷⁶...

Au niveau normand, citons les collaborations industrielles avec les entreprises PCAS (travail de recherche sur 6 mois à un an avec accueil de stagiaires de l'ENSICAEN), et Schering-Plough à Hérouville-Saint-Clair (prestations sur la filière de production et concernant notamment l'amélioration d'un procédé de stérilisation).

¹⁷⁵ On dénomme touches les molécules bioactives.

¹⁷⁶ Entreprise localisée à Serquigny dans l'Eure.

Un bon nombre de partenariats industriels avec le LCMT concernent des entreprises du médicament ou de la cosmétique. Sur la période 2002-2006, les contrats industriels se sont élevés à 373 580 euros HT auxquels il convient d'ajouter les partenariats avec les Laboratoires Pierre Fabre entre 2005 et 2006 et la mise au point de biomatériaux de chitosane et d'acide hyaluronique pour la vectorisation transcutanée à hauteur de 62 091 euros (gestion assurée par le CNRT Matériaux).

3.1.1.3. La valorisation prometteuse des travaux autour des solutions thérapeutiques développées par le GRECAN

Les travaux de recherche menés au sein du GRECAN associent depuis plusieurs années une collaboration active avec des entreprises en et hors région. La recherche menée dans le domaine de l'histo-imagerie quantitative en lien avec d'autres équipes universitaires bas-normandes¹⁷⁷ est concernée au premier chef dans le cadre des développements de solutions matérielles et logicielles d'imagerie grand champ à faible, moyenne et haute résolution.

On peut relever les partenariats dans les domaines de l'acquisition, du traitement et de l'analyse des images numériques avec des sociétés bas-normandes. Ils concernent ainsi la société ADCIS spécialisée dans l'environnement logiciel complet pour le traitement et l'analyse d'images ou ELDIM à Cherbourg¹⁷⁸, leader mondial sur le marché de la métrologie (technologies optiques). Un partenariat est également envisagé entre le GRECAN et une société établie en Haute-Normandie, la société rouennaise QUIDD (Quantitative Imaging in Drug Development), société de biotechnologie créée en octobre 2003 spécialisée dans le domaine de l'imagerie moléculaire non-nucléaire et dont l'objectif est d'améliorer significativement la sélection des nouveaux médicaments à leur stade préclinique et la détection précoce et le suivi des maladies.

Citons également le partenariat avec la société TRIBVN implantée en Ile de France pour la valorisation de certains outils développés au sein du GRECAN.

Les recherches autour de nouvelles stratégies thérapeutiques et notamment les travaux autour du siRNA qui laissent entrevoir des perspectives très prometteuses dans la lutte contre certains types de cancers (cf. chapitre sur la recherche) associent des collaborations avec deux entreprises de biotechnologies, l'une, EUROGENTEC, est localisée à Liège en Belgique et l'autre, POLYPLUS TRANSFECTION à Strasbourg.

Parallèlement aux collaborations académiques, à la participation à des congrès internationaux et aux nombreuses productions scientifiques via les publications réalisées, le GRECAN affiche une politique de prise de brevets. Le laboratoire est soutenu par OSEO dans la phase de l'élaboration des brevets. Les difficultés dans l'accompagnement à la valorisation sont toutefois nombreuses et notamment en matière de démarches. Entre la prise de brevet et la valorisation, il manque, selon les

¹⁷⁷ A l'instar du Groupe de Recherche en Informatique, Image, Automatique et Instrumentation de Caen (GREYC) - UMR 6072 et du Laboratoire Universitaire des Sciences Appliquées de Cherbourg (LUSAC).

¹⁷⁸ Concernant la société ELDIM est mis en œuvre un système de capture d'images microscopiques totalement innovant (avec le soutien du Canceropôle Nord Ouest).

responsables du laboratoire, certains chaînons en Basse-Normandie et notamment une structure publique locale qui pourrait accompagner les laboratoires aux démarches de protection des inventions et de dépôts de brevet.

S'agissant des phases indispensables au délicat processus qui va de la mise en forme au dépôt de brevets, le GRECAN reconnaît qu'il a été bien accompagné avec toutefois un problème financier puisque les différentes phases n'auraient pu voir le jour sans l'aide du Centre F. BACLESSE, notamment dans le cadre de l'extension de brevets. Certains brevets n'ont d'ailleurs pu être maintenus faute de financements suffisants.

3.1.1.4. Les partenariats au cœur des travaux des équipes associées à la plate-forme CYCERON

Travaillant sur des thématiques en amont du médicament, la plupart des équipes rattachées à la plate-forme CYCERON ont des partenariats actifs avec des entreprises pharmaceutiques. Les responsables des laboratoires concernés considèrent même que les thématiques développées peuvent donner lieu à la mise au point de médicaments à l'horizon d'une décennie.

L'équipe de "**Neuropharmacologie Fonctionnelle**" est, rappelons-le, au cœur d'un partenariat industriel avec l'entreprise canadienne NNOXe Pharmaceuticals dans le cadre de recherches sur des gaz inertes aux propriétés pharmacologiques. Dans le cadre de ce partenariat, NNOXe contribue au fonctionnement de l'équipe via le financement de trois salariés et de la majorité des équipements du laboratoire. A noter également que le Conseil Régional co-finance régulièrement des thèses dans le cadre de ce partenariat.

Citons également un partenariat avec l'équipe "**Sérines protéases et physiopathologie de l'Unité neurovasculaire**" et l'entreprise Cellial Technology, jeune entreprise innovante située à Lens, dans le cadre du développement de modèles *in vivo* de barrière hémato-encéphalique¹⁷⁹, sujet très important du point de vue des stratégies thérapeutiques : certains principes actifs vont devoir franchir cette barrière, d'autres non. Cette équipe est également concernée par une collaboration avec le laboratoire allemand PAION qui finance une activité de recherche à des fins de veille scientifique.

L'équipe "**Hypoxie et physiopathologie cérébrovasculaire**" (CERVOxy) est également concernée par des contrats depuis plusieurs années avec des industries pharmaceutiques comme le laboratoire américain AMGEN dans le cadre de recherches autour de nouvelles approches thérapeutiques. Citons également un contrat de prestation avec PLEXXIKON USA, des collaborations avec Lundbeck (Danemark), Pfizer (USA) et Guerbet France (en cours) et un don de Novartis Pharma.

¹⁷⁹ La barrière hémato-encéphalique est une limite physiologique entre le sang et le cerveau, entravant le passage et la diffusion dans le système nerveux central de toute substance circulant dans le sang et notamment d'un médicament.

3.1.2. De la santé humaine à la santé animale : les développements de compétences dans le domaine du médicament vétérinaire en Basse-Normandie en matière équine

3.1.2.1. Les partenariats de recherche avec le laboratoire AFSSA d'Etudes et de Recherches en Pathologie Equine de Dozulé

Le laboratoire AFSSA d'Etudes et de Recherches en Pathologie Equine (LERPE) de Dozulé, dirigé par Mme LAUGIER, mène des travaux qui concernent principalement deux grands axes¹⁸⁰ :

- l'épidémiologie et l'épidémiosurveillance des maladies équines majeures ou émergentes,
- la mise au point ou l'amélioration d'outils de diagnostics sérologiques et moléculaires vis-à-vis des principaux agents infectieux du cheval et la mise au point d'outils de prophylaxie médicale (mise au point de vaccin).

L'AFSSA LERPE bénéficie d'une expérience et d'une expertise spécifiques en matière de pathologies d'origines virale et bactérienne. Les activités d'autopsie qui y sont conduites ont en outre à ce jour alimenté une base de données de près de 6 000 dossiers.

Ces derniers mois, l'AFSSA au niveau national a affiché sa volonté de développer le laboratoire de Dozulé du fait des efforts consentis par la Région Basse-Normandie et le Département du Calvados depuis de nombreuses années. Le laboratoire d'études et de pathologies équine a ainsi été renforcé et bénéficie d'un transfert d'activités nationales de référence dans ce domaine.

Il existe une collaboration de recherche entre le laboratoire AFSSA d'études et de recherches en pathologie équine situé à Dozulé et le laboratoire d'immunologie du CHU de Caen. Dans le cadre d'une thèse soutenue en juillet 2005 sous la direction du Professeur BALLEET, directeur du laboratoire d'immunologie du CHU de Caen, a été développé un vaccin contre la rhodococcose administré chez la jument, maladie qui constitue la première cause de mortalité chez les poulains de 1 à 6 mois.

Ce premier prototype de vaccin destiné aux juments a fait l'objet, dans un premier temps, d'un dépôt de brevet français puis, d'une extension à d'autres pays (USA, Australie, Japon, Grande-Bretagne, Allemagne...) grâce au soutien de l'AFSSA qui a soutenu financièrement les phases d'expertise et de rédaction du brevet par un cabinet spécialisé. Puis, la valorisation et la recherche d'un partenaire industriel pharmaceutique ont été assurées par INRA-Transfert¹⁸¹.

¹⁸⁰ Sur le site de Dozulé-Goustranville, initiative du Conseil Régional de Basse-Normandie, l'Institut de Pathologie du cheval intègre deux organismes scientifiques nationaux : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA) ; leur présence structure le site autour de deux champs d'activités concernant le cheval : parasitologie et microbiologie, et fonction locomotrice du cheval athlète.

¹⁸¹ Par appel d'offre.

Les résultats d'essais menés *in vivo* en Basse-Normandie en partenariat avec des éleveurs et des vétérinaires praticiens se sont révélés très encourageants. Environ 100 couples juments-poulains ont été vaccinés en Basse-Normandie. Dans des haras qui connaissaient la maladie régulièrement et qui ont bénéficié de cette phase de tests, une disparition des cas a été constatée.

Intervet, laboratoire pharmaceutique européen partenaire, est chargé de conduire, en 2007, des tests sur des juments dans leur centre spécialisé en immunologie aux Pays-Bas (phases de recherche clinique), ceux-ci ne pouvant être menés en Basse-Normandie. A partir des résultats obtenus, la décision de poursuivre ou non la voie vers une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin sera ou non retenue. Ce vaccin jument suscite à l'heure actuelle l'intérêt d'équipes étrangères et notamment aux Etats-Unis (Floride) et en Australie.

Un second projet, dirigé par l'AFSSA, qui implique le laboratoire du Professeur BALLET, en collaboration avec le centre INRA de Jouy-en-Josas, porte sur un vaccin qui serait administré directement au poulain et non plus à la mère.

Le bénéfice de cette recherche bas-normande concernera essentiellement l'économie de la filière équine particulièrement forte en Basse-Normandie. En revanche, il n'y aura pas de transferts ou de renforcement d'activités de recherche localement suite à cette découverte. Sur la base de ces travaux et des outils développés, des perspectives pourraient être envisagées pour la lutte contre d'autres maladies infectieuses chez le cheval.

Il est indiqué que des bourses doctorales successives ont été financées ou co-financées à l'AFSSA LERPE dans le cadre de la recherche sur la rhodococcose par le Conseil Régional au titre de l'agriculture et non pas de la recherche, dispositif qui, de ce fait, limite les possibilités de financements.

3.1.2.2. L'implication du Laboratoire Départemental Frank DUNCOMBE dans le domaine vétérinaire équin

Parallèlement à ses compétences dans les domaines de l'environnement, de l'alimentation et de l'épidémiologie, le Laboratoire Départemental Frank DUNCOMBE a développé un département "santé animale" de 45 personnes principalement affectées aux travaux de diagnostic et de recherche appliquée. Les deux espèces majeures concernées par ces travaux sont les bovins et les chevaux. Le laboratoire se distingue tout particulièrement du fait de ses activités reconnues au niveau européen dans le domaine de la biologie équine. De ce fait, des collaborations de recherche et de développement ont concerné la réalisation d'outils diagnostiques de pointe et d'expérimentation de solutions thérapeutiques. Ces travaux intégrés dans le pôle de compétitivité filière équine impliquent d'ailleurs le Conseil Régional dans le financement de thèses et l'émergence d'un laboratoire de biochimie affecté aux paramètres de pointe sur le site du CIRALE.

Les partenariats associent les laboratoires AFSSA de Dozulé et de Maisons-Alfort, le Centre d'Imagerie et de Recherche sur les Affections Locomotrices Equines (CIRALE), des équipes du CHU de Caen autour notamment du groupe de recherche

"Interactions hôte et micro-organismes des épithéliums"¹⁸² et les laboratoires qui le composent (cf. supra), l'Ecole Vétérinaire et la Faculté de Médecine de Nantes, la Faculté de Médecine de Liège et des laboratoires internationaux du secteur vétérinaire (notamment le Gluck Equine Research Center, Kentucky, USA). Deux thèses d'université sont en cours et impliquent l'Université de Liège (herpès virus équin et performance) et de Caen (virologie moléculaire des Herpès virus équin).

Les travaux de recherche réalisés au laboratoire sur des parasites émergents dans le cadre d'une thèse d'Université sous la direction du Pr BALLET ont en particulier conduit au développement d'un kit de diagnostic par biologie moléculaire en partenariat les sociétés Adiagène et AES Chemunex. Plus récemment suite à des travaux réalisées au laboratoire concernant les avortements chez la jument dans le cadre d'une thèse encadrée par le Pr LECLERCQ, deux conventions de partenariat ont été élaborées avec deux industriels du diagnostic pour l'exploitation éventuelle de nouveaux outils (puce à ADN en particulier).

Parmi les travaux actuellement menés, il convient de citer l'étude d'outils diagnostiques et pronostiques ou de surveillance épidémiologique chez le cheval qui concerne :

- la détection ADN génomique de l'herpès virus équin responsable des causes infectieuses d'avortement chez la jument,
- le développement de diagnostics et pronostics dans les pathologies ostéo-articulaires chez le cheval,
- le développement de nouveaux outils de diagnostic et de surveillance épidémiologique sur la grippe équine en partenariat avec l'AFSSA de Maisons-Alfort et le laboratoire de virologie humaine et moléculaire du CHU de Caen,
- l'amélioration d'outils de diagnostics du virus de l'artérite virale qui a bénéficié du portage salarial de l'ADREF (Agence pour le Développement de la Recherche Equine en France).

En outre, il convient d'évoquer également les études de faisabilité de mise au point d'outils diagnostiques et de vaccins, actions du pôle de compétitivité en partenariat avec des industriels vétérinaires.

Ainsi, concernant la leptospirose, un kit est développé en partenariat avec le laboratoire pharmaceutique Virbac, spécialisé dans la santé animale. D'autres projets autour de cette thématique impliqueraient, dans le futur, le Centre CYCERON et viseraient à développer un vaccin thérapeutique.

Concernant l'herpès virus de type 1, des travaux de virologie moléculaire sont conduits avec le Groupe Merial, l'un des leaders mondiaux dans le domaine de la santé animale implanté à Lyon. Dans ce domaine, l'AFSSA de Dozulé a collaboré en qualité de pourvoyeur de prélèvement, grâce à l'activité d'autopsie.

¹⁸² Il existe une convention entre les deux laboratoires du CHU de Caen "virologie humaine et moléculaire" et "Immunologie médicale" Dans les disciplines de la virologie et de l'immunologie, il existe en effet des compétences et des méthodes transférables de la santé humaine à la santé animale.

3.1.3. Les nanotechnologies au service de la santé : l'exemple d'un partenariat en développement entre recherche universitaire et recherche privée en Basse-Normandie

Fort de ses compétences dans le domaine de la micro-électronique, NXP propose des technologies pour réaliser les dispositifs médicaux nomades, interactifs et sécurisés. L'entreprise développe aujourd'hui le projet Tempill, un dispositif médical innovant et non invasif qui permet de suivre en continu, via une capsule électronique ingérée, l'évolution de la température à l'intérieur du corps humain.

Ce concept issu des nanotechnologies¹⁸³ repose sur des techniques de transmission de données (en l'occurrence ici la température) par télémétrie sur des relais extérieurs au corps humain. L'intérêt médical de cette technologie unique en France est réel notamment dans les phases pré-opératoires, sous anesthésie, et post-opératoires. Ce système est en outre ambulatoire ; il peut donc être utilisé hors de l'hôpital, ce qui contribue à la réduction du coût du séjour hospitalier.

Le développement de cette capsule sur le site de Caen pourrait donner lieu à l'accompagnement d'un essaimage industriel par Normandie Incubation pour la mise en œuvre du moniteur. Ce développement devrait associer des activités de recherche clinique au CHU de Caen et des accords ont été également conclus dans ce domaine avec les hôpitaux de Paris. Les premiers essais cliniques vont démarrer dans les mois qui viennent sur des animaux en partenariat notamment avec le CHU de Caen où le Centre de Recherche Clinique devrait avoir un rôle pilote dans la mise en œuvre de ce nouveau dispositif.

Les utilisations d'un tel procédé sont également porteuses pour le contrôle du risque d'hypothermie dans le cadre de tests cliniques de nouveaux médicaments. A terme, ce système pourrait voir se développer d'autres applications en gastro-entérologie, dans le domaine du sport, fitness ou dans le secteur vétérinaire. Sur ce dernier aspect, du fait des compétences présentes en Basse-Normandie, les perspectives s'avèrent particulièrement porteuses dans le domaine de la santé animale notamment dans le cadre des travaux sur le cheval mais également les bovins (suivi de l'insémination artificielle, suivi du velage...).

L'ambition affichée est clairement de développer le concept du contrôle de la température vers des dispositifs plus complexes en matière diagnostique et thérapeutique.

Des projets existent à plus longue échéance de mise au point de capsules électroniques à même de délivrer des doses adaptées de médicaments à l'endroit opportun dans le corps humain (intérêt de franchir la barrière de l'estomac) ou capables de procéder à des biopsies par exemple.

D'autres applications sont envisagées dans le domaine logistique avec le suivi de la température de produits sensibles (poches de sang, médicaments...)

¹⁸³ Les nanotechnologies sont l'ensemble des théories et techniques permettant de produire et manipuler des objets minuscules à l'échelle du milliardième de mètre (le nanomètre).

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, des coopérations sont envisagées avec des laboratoires bas-normands en vue du dépistage de cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses par l'administration d'un biomarqueur avec des perspectives en imagerie in-vivo. On évoque ainsi la mise en œuvre des monostructures hybrides comme des "nano-bombes" pouvant délivrer des principes actifs anticancéreux par exemple. Apparaît ici le concept de "théragnostique" (contraction de thérapeutique et de diagnostic) qui vise à établir un diagnostic fiable pour agir à l'endroit souhaité. Ces projets de nanotechnologies révèlent l'intérêt de combiner les compétences dans les domaines médical, biologique, chimique et électronique. Ce projet se situe donc au cœur des collaborations de recherche et d'ouverture entre disciplines différentes.

Ces aspects sont à relier aux compétences bas-normandes qui se développent en galénique¹⁸⁴ (au CERMN) et dont des recherches assez innovantes portent sur les nouvelles thérapies via notamment les nanoparticules. Ces travaux, menés en collaboration avec le GRECAN, concernent la recherche de vecteurs de principes actifs.

On peut distinguer à ce propos parmi les vecteurs de principes actifs thérapeutiques :

- tout d'abord les vecteurs de première génération supérieurs au micro-mètre que sont les systèmes matriciels (microsphères) ou les systèmes réservoirs (microparticules),
- et d'autre part, les vecteurs dits de seconde génération inférieurs au micromètre et dont l'objectif est de cibler le tissu atteint. Ce peut être des vecteurs passifs lysosomes ou nanoparticules (matrices ou réservoirs) ou actifs.

Les travaux engagés en Basse-Normandie au CERMN concernent les vecteurs de troisième génération autour des recherches sur une molécule appelée tripentone, l'objectif affiché étant la vectorisation de cette molécule via la nano-encapsulation pour atteindre la cellule à traiter.

Cette thématique innovante repose sur des partenariats entre équipes et un travail pluridisciplinaire pour :

- la formulation et la caractérisation des nanoparticules (CERMN),
- l'évaluation pré-clinique des nanoparticules *in vitro* et *in vivo* (GRECAN).

Ces collaborations sont notamment à la base de projets inscrits dans le cadre du projet de pôle de compétitivité normand GALIMMED (cf. supra).

¹⁸⁴ Discipline qui rassemble la préparation, la conservation et la présentation médicamenteuse la plus adaptée au traitement thérapeutique.

3.1.4. L'inadéquation recherche publique-industrie au sein de la filière bas-normande

Mis à part les expériences d'essaimage réussies dans ce domaine, il n'existe pas réellement de partenariats entre la recherche publique et l'industrie du médicament et produits connexes en Basse-Normandie. Cette inadéquation s'explique principalement en raison du caractère productif de l'industrie régionale.

Tout d'abord, concevoir un médicament correspond, rappelons-le, à 12/13 ans de R&D et coûte en moyenne plus de 800 millions de dollars jusqu'à la phase de mise sur le marché. Pour la recherche publique, le partenariat avec un laboratoire pharmaceutique privé est la seule réponse viable pour conduire un projet à son terme sauf essaimage et création d'une start-up. Mais, en Basse-Normandie, comme dans beaucoup d'autres régions françaises, ce lien entre la recherche publique et les acteurs de l'industrie pharmaceutique a du mal à se mettre en place du fait de l'absence en région de centres de R&D adossés aux établissements concernés.

Cette coupure entre les établissements productifs bas-normands et les structures de recherche a été corroborée par les réponses des industriels recueillies par questionnaire.

Voici les résultats obtenus à la question "Entretenez-vous des liens avec les grands domaines de compétence de la recherche universitaire bas-normande que sont la chimie-biologie, les neurosciences, l'imagerie médicale et la maîtrise d'ambiance ?".

Liens avec la recherche en chimie-biologie			
Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	6	1	7
Dispositifs médicaux	4	0	4
Cosmétique	3	0	3
Compléments alimentaires	0	2	2
Fournisseurs de matières premières	4	1	5
Total	19	4	21

Tableau n° 19 : Relations des établissements régionaux avec la recherche en chimie-biologie
Source : Enquête CESR

La recherche publique en chimie-biologie assez logiquement liée à l'industrie fournisseuse de matières premières en lien avec le médicament et produits connexes du fait de la présence d'activités directement liées à ces disciplines.

Ce bon résultat n'est pas surprenant car sur les 4 réponses positives, 2 sont issues d'établissements qui ont essaimé du CERMN et qui sont, à la mi-2007, toujours implantés dans ses locaux.

Autrement, il faut noter la faiblesse de liens noués entre le domaine de la chimie-biologie et l'industrie du médicament régionale et plus globalement l'ensemble de la filière pharmaceutique et de ses activités connexes.

Ce constat apparaît encore plus marqué pour les autres domaines de compétences de la recherche universitaire bas-normande, comme le montrent les tableaux ci-dessous.

Liens avec la recherche biomédicale et les neurosciences			
Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	7	0	7
Dispositifs médicaux	4	0	4
Cosmétique	3	0	3
Compléments alimentaires	0	2	2
Fournisseurs de matières premières	5	0	5
Total	19	2	21

Tableau n° 20 : Relations des établissements régionaux avec la recherche biomédicale et les neurosciences
Source : Enquête CESR

Liens avec l'imagerie médicale			
Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	7	0	7
Dispositifs médicaux	4	0	4
Cosmétique	3	0	3
Compléments alimentaires	2	0	2
Fournisseurs de matières premières	5	0	5
Total	21	0	21

Tableau n° 21 : Relations des établissements régionaux avec l'imagerie médicale
Source : Enquête CESR

Liens avec la maîtrise d'ambiance			
Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	5	1	6
Dispositifs médicaux	4	0	4
Cosmétique	3	0	3
Compléments alimentaires	2	0	2
Fournisseurs de matières premières	5	0	5
Total	20	1	20

Tableau n° 22 : Relations des établissements régionaux avec le pôle maîtrise d'ambiance
Source : Enquête CESR

Globalement, les quelques collaborations qui existent ou ont pu exister avec des équipes de recherche publiques concernent essentiellement des prestations de service à même de répondre à des besoins immédiats qui touchent directement la production pharmaceutique. Tel est le cas des partenariats ponctuels qui ont pu exister avec le pôle scientifique et technologique régional "Maîtrise d'Ambiance" dont les travaux et compétences ont pour objectif de définir les moyens et procédures de maîtrise des contaminations mais sans qu'il n'existe un partenariat durable.

La première conséquence de cette inadéquation entre la recherche publique et les structures économiques régionales concerne la difficulté qu'éprouvent les chercheurs à valoriser leur découverte. Certains sont amenés à créer leur entreprise ou à solliciter des industriels hors région en vue de partenariats, ce qui se révèle problématique à plusieurs titres.

La prospection des industriels hors région est souvent difficile pour un laboratoire de recherche. Le processus de valorisation hors région s'assimile souvent à un parcours du combattant sans assurance de voir au final la démarche aboutir.

Un autre obstacle concerne le risque de "pillage des connaissances". En effet, quand un chercheur public démarche un industriel, il doit le convaincre que son projet est potentiellement novateur et valorisable. Afin que l'industriel prenne sa décision, le chercheur doit développer la présentation de sa découverte au risque de donner des informations stratégiques. L'industriel pourrait alors se passer du chercheur pour lancer son propre médicament. Même si ce dénouement est très rare, ce risque de "pillage des connaissances" incite les chercheurs à ne pas dévoiler toutes les données nécessaires au choix de l'industriel. De fait, ce dernier peut refuser une collaboration prometteuse par manque d'informations.

Toutefois, la présence d'un centre de R&D privé en Basse-Normandie ne résoudrait pas entièrement le problème de la valorisation des découvertes. Il pourrait simplement servir d'interface entre la recherche publique bas-normande et le secteur industriel national ou international. De ce fait, la prospective des chercheurs bas-normands serait sans aucun doute plus efficace et moins risquée en raison des liens de confiance qui se noueraient à partir de contacts réguliers.

Un autre corollaire de l'inadéquation entre la recherche publique et l'industrie pharmaceutique régionale concerne les faibles retombées économiques des structures publiques de recherche en région.

En effet, dans le domaine du développement territorial, la création et le financement d'équipements de recherche publique se justifient souvent aux yeux des décideurs locaux par les effets positifs que ces derniers induisent sur le tissu économique local. Dans le secteur du médicament et des activités connexes, on ne peut que constater pour l'heure le faible effet d'entraînement sur l'économie locale, mis à part les start-up créées à ce jour en région.

Cependant, le bilan n'est pas pour autant négatif loin s'en faut. L'existence de partenariats avec des entreprises extérieures à la région, pour certaines situées hors de France, peut même être considérée comme révélatrice de la bonne qualité de la recherche bas-normande du fait que les travaux menés sont globalement bien repérés par les acteurs de la filière, ce qui œuvre au rayonnement de la recherche bas-normande. Il convient, pour s'en convaincre, de rappeler de manière non exhaustive les partenariats et contrats conclus par exemple entre le CERMN et les laboratoires Servier, Sanofi-Synthélabo, les laboratoires Lundbeck (Danemark)..., entre le LCMT et L'Oréal (sur la synthèse de nouvelles molécules)..., entre les équipes associées à CYCERON et les laboratoires NNOXe Pharmaceuticals

(Canada), Pfizer (USA), Amgen (USA), Sanofi-Synthélabo..., entre le GRECAN ou encore l'équipe "Matière extracellulaire et pathologie" et des biotechs de niveau international...

3.1.5. Les grandes problématiques du développement de la valorisation de la recherche dans la filière pharmaceutique et les produits frontières

Au terme de ce chapitre sur les potentiels de valorisation de la recherche bas-normande, il convient d'insister sur quelques grandes problématiques mises en exergue au cours des entretiens et auditions avec les laboratoires de recherche. Elles concernent essentiellement les moyens de renforcer les partenariats entre les laboratoires universitaires et les entreprises pharmaceutiques, l'accompagnement à la valorisation de la recherche bas-normande, la protection et la valorisation de la recherche bas-normande dans ce domaine et l'amélioration des dispositifs de recrutement de post-doctorants jugés insuffisants aujourd'hui.

3.1.5.1. De la détection des projets au renforcement des partenariats recherche-industrie

La présente étude montre qu'il existe aujourd'hui peu de relations entre les laboratoires de recherche universitaires et les établissements ou entreprises pharmaceutiques bas-normandes du fait essentiellement que ceux-ci sont dédiés à la production sans structures de R&D intégrées.

Les partenariats industriels avec les laboratoires universitaires bas-normands concernent des entreprises nationales voire internationales. Cet élément n'est d'ailleurs pas révélateur d'une faiblesse de la recherche régionale : bien au contraire, ce mouvement révèle que la recherche régionale a une bonne visibilité nationale et même internationale.

Les quelques collaborations qui existent ou ont pu exister avec des établissements bas-normands concernent essentiellement des prestations de service à même de répondre à des besoins immédiats qui touchent directement la production pharmaceutique. Tel est le cas des partenariats qui ont pu exister avec le pôle scientifique et technologique régional "Maîtrise d'Ambiance" dont les travaux et compétences ont pour objectif de définir les moyens et procédures de maîtrise de toutes les contaminations requises pour la protection de l'homme, du produit et de l'environnement, ceci afin de répondre aux impératifs de sécurité et de sûreté des installations industrielles et sanitaires. Cette thématique intéresse directement l'industrie pharmaceutique qui est soumise à des contraintes drastiques en termes de *process* industriels, de propreté, de sécurité et de protection de l'environnement.

Nos entretiens avec les dirigeants des établissements industriels concernés et les responsables de laboratoires ont ainsi révélé l'intérêt de renforcer voire de susciter - lorsqu'ils n'existent pas - des contacts et rencontres régulières entre les différents acteurs : entre les équipes de recherche, les structures de formation et les entreprises du secteur pharmaceutique et activités connexes implantées en région, même si celles-ci ne sont dédiées qu'à la production. Une telle démarche, dans un

esprit d' "intelligence économique", ne pourra qu'être profitable à terme pour la constitution d'un esprit "filière" qui n'existe pas aujourd'hui.

Des prospecteurs de laboratoires pourraient notamment permettre d'intensifier le lien entre les équipes de recherche et entre les laboratoires universitaires et les entreprises (personnes légitimées et compétentes).

Dans le même ordre d'idées, la détection des projets passe par l'enjeu de mutualisation des structures de valorisation entre l'Université de Caen, l'ENSICAEN, le Centre François BACLESSE, la partie non universitaire du CHU...

3.1.5.2. L'aide aux choix stratégiques en termes de protection et de valorisation de la recherche bas-normande dans ce domaine

Le domaine de la recherche pharmaceutique est probablement celui où la problématique de la propriété intellectuelle s'exprime de la manière la plus sensible.

Il existe plusieurs niveaux d'accompagnement possibles qui concernent le repérage des projets, le montage des dossiers, l'aide au conseil de la politique de valorisation à privilégier (cession de licences à des industriels ou non)...

Il convient d'aborder les difficultés de valorisation des travaux des laboratoires universitaires qui ne sont pas suffisamment armés en outils juridiques et financiers pour protéger, et de là, valoriser leurs découvertes. Cette problématique rejoint celle de reconnaissance des travaux de valorisation dans la carrière des chercheurs, même si certaines dispositions intervenues ces dernières années prennent en considération les activités de transfert de technologie vers le monde industriel, d'application des recherches (biotechnologies, pharmacie, méthodologie, instrumentation, bio-informatique....) sur des éléments objectifs (brevets, publications, notices, prototypes...). Les publications qui restent un moyen important d'évolution de la carrière des chercheurs des laboratoires publics peuvent en revanche nuire à la protection et à la valorisation des découvertes. En effet, publier revient à rendre publics les travaux de recherche et peut anéantir toute possibilité de protection et de valorisation des recherches...

La plupart des responsables de laboratoires auditionnés ont conscience de la nécessité de protéger certains de leurs travaux puis de les valoriser mais ils butent devant le manque d'appuis et de conseils stratégiques. Plusieurs phases sont à distinguer :

- en amont du dépôt du brevet, l'accompagnement pour étudier la pertinence du dépôt de brevet,
- l'aide à la phase de dépôt de brevet en elle-même,
- l'accompagnement au maintien ou à l'extension du dépôt de brevet,
- l'appui à la démarche réelle de valorisation, la recherche de partenaires, la négociation, l'étude de marchés, la définition des choix stratégiques...

L'accompagnement se doit d'être transversal du début du processus jusqu'à sa finalisation.

Si le dépôt d'un brevet apparaît opportun, il faut accompagner son développement d'une véritable stratégie de valorisation.

Un brevet qui "dort" ne sert à rien ; il faut donc se préoccuper au niveau régional des phases d'accompagnement des chercheurs dans les choix de créations d'entreprises innovantes ou de développement de partenariats avec des industriels. Faut-il breveter ? A quel moment le faire ? Quelles couvertures géographiques intégrer dans la protection ? Autant de questions qui nécessitent un accompagnement par des professionnels.

Beaucoup de brevets sont mal pris : trop tôt ou protégeant insuffisamment faute de moyens financiers... Certains laboratoires ont opté pour le mode collaboratif avec l'industrie pharmaceutique, nécessitant toutefois de concilier les impératifs universitaires avec ceux du monde économique. Des responsables de centres de R&D de groupes pharmaceutiques ont toutefois attiré notre attention sur le fait que les stratégies de protection et les compétences requises dont disposent les grands laboratoires pharmaceutiques privés sont hors d'atteinte des possibilités des équipes universitaires qui, dans leur intérêt, doivent le plus souvent développer les collaborations et les partenariats.

L'accompagnement par un cabinet ou toute autre structure ad-hoc en lien avec les cellules de valorisation des établissements d'enseignement supérieur et de recherche apparaît crucial pour permettre aux laboratoires d'appréhender un processus souvent complexe. Rappelons ici que dans le domaine pharmaceutique, les partenaires industriels des laboratoires sont la plupart du temps des acteurs de niveau international.

S'agissant des brevets, il convient de différencier ceux qui sont déposés dans le cadre d'une collaboration industrielle, fruit d'une négociation avec l'université (phase parfois complexe) et ceux qui n'intègrent pas de partenaires industriels. Dans cette dernière hypothèse, l'Université de Caen étudie actuellement l'éventualité de consacrer des fonds spécifiques pour aider au dépôt et à l'entretien d'un brevet au CERMN.

Précisons ici que selon les chiffres communiqués par l'INPI, entre 2002 et 2005, on enregistre 6 brevets déposés en Basse-Normandie dans le domaine "Pharmacie-Cosmétiques"¹⁸⁵ et 4 dans le domaine "Chimie organique" sans toutefois pouvoir distinguer pour cette dernière catégorie les brevets en lien direct avec la pharmacie ou la cosmétique.

Domaine	2002	2003	2004	2005
Chimie organique	0	1 (Calvados)	2 (Calvados)	1 (Manche)
Pharmacie-Cosmétiques	1 (Calvados)	1 (Calvados)	1 (Orne)	3 (Calvados)

Tableau n° 23 : Evolution du nombre de demandes de brevets publiées entre 2002 et 2005
Source INPI

¹⁸⁵ L'INPI regroupe en effet pharmacie et cosmétique.

3.1.6. L'accompagnement à la création de start-up

Tout d'abord, il convient de distinguer l'essaimage issu du monde industriel et l'essaimage issu des technologies développées dans les laboratoires de la recherche publique. Concernant, l'essaimage industriel, mis à part le projet *Tempill* porté par NXP, il n'existe pas, pour l'heure, de donneurs d'ordre dans le secteur pharmaceutique en Basse-Normandie susceptibles de générer des jeunes pousses innovantes, faute d'activités de R&D en leur sein. Quant à l'essaimage issu de la recherche universitaire, elle peut être d'une part le fait d'un chercheur titulaire ou d'un enseignant-chercheur qui souhaite créer son entreprise pour valoriser le résultat de ses recherches (on parle alors d'essaimage académique). La loi sur l'innovation a intégré des dispositifs facilitant cet essaimage académique. D'autre part, l'essaimage peut s'agir d'un étudiant-chercheur (jeune thésard) qui souhaite créer son entreprise à l'instar de Borochem SA en Basse-Normandie. Comme il l'a fait pour cette dernière entreprise, la structure Normandie-Incubation est à même d'accompagner ces jeunes pousses innovantes dans leurs démarches de création.

La valorisation repose sur une chaîne qui débute dès le repérage des projets et qui doit intégrer tous les acteurs (Normandie Incubation, Normandie Capital-Investissement-Gestion, Synergia...).

Notons aussi le dispositif "Etape de pré-Incubation et d'Innovation" (EP2I) gérée par le Conseil Régional et soutenue par le FEDER permet de faire mûrir un projet. Dès que les projets émergent, une sélection puis un plan d'incubation sont prévus.

Dans la recherche des consultants, sont proposés différents services aux porteurs de projets (avocats, fonds propres, fiscalité, propriété intellectuelle, marketing...).

En termes de valorisation et d'implantation de nouvelles activités, une politique visant à développer les dispositifs en aval apparaît fondamental. Pour certains, il manque en Basse-Normandie des dispositions qui favoriseraient l'installation durable des start-up en permettant de soulager et de désengorger les laboratoires universitaires dont elles sont issues¹⁸⁶. Même s'il ne faut pas exclure les collaborations comme un partenariat quant à l'utilisation d'équipements, les jeunes entreprises innovantes doivent sortir physiquement du contexte des laboratoires, leur maintien pouvant en outre être préjudiciable au développement de nouveaux projets. On constate ainsi que faute de locaux adaptés sur l'agglomération caennaise, l'entreprise Borochem doit freiner son développement.

Les start-up de biotechnologie, pharmacie, santé ou chimie doivent bénéficier d'équipements spécifiques (laboratoires, hottes...) et des locaux qui répondent à des normes particulières si bien que les offres immobilières actuelles ne sont, bien souvent, pas adaptées. Faute de disposer de telles offres, pour certains experts, la

¹⁸⁶ Alors que les outils "amont" existent, il manque un maillon à la chaîne pour certaines activités. Pour certains experts contactés, il y a urgence à structurer l'aval en matière de valorisation en Basse-Normandie. Au sortir de Normandie Incubation, les jeunes pousses rencontrent des difficultés à trouver des locaux adaptés à leurs activités.

Basse-Normandie se prive de projets de valorisation du potentiel de recherche dans les domaines des biotechnologies et de la santé.

En Haute-Normandie, se développe une politique ambitieuse de développement d'activités innovantes autour des biotechnologies, de la pharmacie et de la santé à travers notamment le projet BioNormandie Parc qui ouvrira en totalité en 2010 à Miserey, à proximité d'Evreux. Initié par la Communauté d'Agglomération d'Evreux, ce parc technologique de 30 hectares disposera de toute l'infrastructure nécessaire pour accueillir les entreprises innovantes autour des sciences de la vie et du médicament. A proximité des équipements et plateaux techniques des entreprises déjà présentes, le projet intégrera dès 2008 une structure d'accueil dédiée aux start-up : la BioPépinière qui offrira sur 5 000 m² les hébergement mixtes (laboratoires et bureaux), une gamme de services communs et un accompagnement personnalisé via notamment la Technopôle CBS et le CRITT ADIP Pharma¹⁸⁷. D'ores et déjà, une pépinière relais située dans l'enceinte de l'IUT d'Evreux accueille d'ores et déjà des entreprises dans 450 m². Le succès de ce projet est tel que les réservations laissent augurer un succès de cette opération.

Il convient de signaler également un projet d'hôtel d'entreprises de 4 000 m² également en cours de développement sur Val de Reuil qui entrera en fonctionnement fin 2007 ainsi qu'un projet de zone dédiée à la santé (formations, recherche et innovation) au cœur de Rouen.

En complémentarité de ces initiatives et du fait des compétences bas-normandes dans le domaine biomédical, il existe une réelle opportunité de développer, sur le plateau hospitalier caennais et à proximité des campus, un centre d'innovation technologique qui pourrait accueillir des biotechs. Le partage d'expériences apparaît fondamental et les lieux de convivialité où les chercheurs se retrouvent sont importants d'où la nécessité que les entreprises ne soient pas disséminées sur un espace géographique trop large. Pour le secteur de la pharmacie-santé, l'implantation d'un tel centre devrait être proche des labos car on se trouve, sur cette activité, sur des bases "recherches" fortes.

3.2. LA PROBLEMATIQUE DE L'ADEQUATION ENTRE L'OFFRE DE FORMATION ET LES BESOINS DES ENTREPRISES

Au cours des entretiens, le manque de communication entre les industriels bas-normands de l'industrie pharmaceutique et les structures de formation a souvent été signalé. La faiblesse des liens entre ces acteurs est d'ailleurs très clairement apparue dans les réponses des entreprises au questionnaire.

¹⁸⁷ Association pour le Développement de la recherche et de la technologie dans les Industries Pharmaceutiques et biologiques.

Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	1	6	7
Dispositifs médicaux	2	2	4
Cosmétique	1	2	3
Compléments alimentaires	2	0	2
Fournisseurs de matières premières	1	4	5
Total	7	14	21

Tableau n° 24 : Relation des établissements régionaux avec une structure de formation bas-normande

Source : Enquête CESR

Par rapport aux réponses obtenues, les trois quarts déclarent être en relation plus ou moins étroite avec une structure de formation (quels que soient le type et le niveau des formations). Mais les entretiens qualitatifs ont montré que les établissements concernés sont demandeurs de davantage de contacts et souhaiteraient être impliqués dans le contenu des formations.

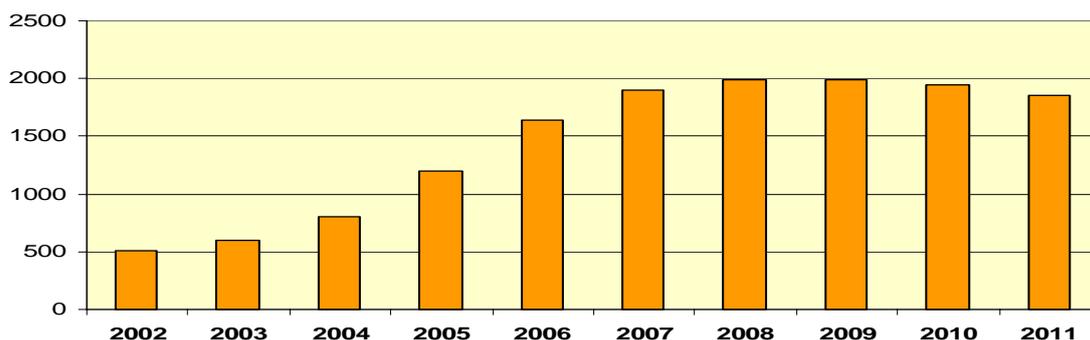
L'adéquation entre l'offre et les besoins de formation se trouve au centre des préoccupations de l'ensemble de la filière pharmaceutique notamment avec la perspective du départ en retraite dans les années qui viennent de salariés issus de la génération du baby-boom.

Selon le LEEM¹⁸⁸, entre 2005 et 2012, les départs naturels dans l'industrie pharmaceutique devraient représenter 42 % de l'effectif total du secteur. Cette tension sur le marché de l'emploi est particulièrement notoire pour certains profils, notamment pour les Docteurs en Pharmacie, en raison d'un système du Numerus Clausus inadapté. Précisons à cet égard qu'un grand nombre d'acteurs rencontrés militent pour l'abrogation de ce dispositif jugé trop restrictif.

Bien entendu, tout dépendra du contexte de l'industrie du médicament à cette échéance. Si le LEEM estime à 40 000 départs sur 100 000 salariés d'ici 2012, les besoins estimés pourraient représenter 60 000 embauches d'ici là en cas d'excellente santé du secteur mais seulement 25 000 dans l'hypothèse d'un contexte peu favorable, ce qui se traduirait par une baisse globale d'effectifs par rapport à la situation actuelle.

La situation en Basse-Normandie est conforme à la tendance nationale de fort renouvellement des effectifs dans les années à venir.

¹⁸⁸ Etude prospective sur les métiers et l'emploi dans les entreprises du médicament dans les 5 à 10 ans - LEEM - Réédition 2005, éditions Synthèse.



Graphique n° 20 : Les départs en retraite par année dans l'industrie du médicament

Source : LEEM

Ainsi, ces données confirment que l'industrie pharmaceutique régionale est en proie à un large renouvellement de ses effectifs. Il faut noter que pour plusieurs sites bas-normands, la problématique du remplacement des départs en retraite est un enjeu majeur. En effet, pour certains établissements, 30 % de l'effectif salarié devraient partir en retraite d'ici 10 ans. Face à cette pénurie croissante de personnel, les industriels régionaux s'organisent. Ainsi, Famar et Thépenier Pharma Industrie ont décidé, en fin 2006, de créer un CQP (voir partie formation) afin de réaliser en interne la formation d'une partie de leur personnel. La création de ce CQP "conduite de ligne de conditionnement" est d'ailleurs cohérente avec les réponses à la question ouverte "Quelles formations serait-il utile de mettre en place en Basse-Normandie ?" Sur quatorze réponses, six correspondent à la création d'une formation de type "d'agent de production" ou "conducteur de lignes automatisées" (voir annexes pour détail). Il faut d'ailleurs préciser, que si seules les réponses de l'industrie du médicament sont prises en compte, 67 % des établissements pharmaceutiques souhaitent la mise en place d'une formation pour préparer à la production pharmaceutique.

L'enquête réalisée par le CESR a en outre révélé qu'une majorité d'entreprises industrielle de la filière dans une large acception ne rencontrait pas de difficultés de recrutement. En revanche, dans l'industrie pharmaceutique, 6 entreprises sur 7 ayant répondu à l'enquête affirment connaître des difficultés de recrutement.

Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	1	6	7
Dispositifs médicaux	3	1	4
Cosmétique	2	1	3
Compléments alimentaires	1	1	2
Fournisseurs de matières premières	4	1	5
Total	11	10	21

Tableau n° 25 : Difficultés de recrutement du personnel des établissements régionaux

Source : Enquête CESR

Au cours des entretiens, certains établissements régionaux ont fait part de leurs difficultés particulières à recruter des pharmaciens industriels et ce, malgré

l'augmentation du Numerus Clausus¹⁸⁹ en Basse-Normandie. De grandes entreprises du médicament comme Shering Plough, GSK sur Caen ou Sanofi-Aventis à Lisieux rencontrent des difficultés à faire venir en région des emplois supérieurs en raison de l'image a priori assez négative de la Basse-Normandie selon leurs dirigeants¹⁹⁰.

La situation apparaît encore plus difficile pour les sites implantés en zone rurale selon les dirigeants des établissements rencontrés. La difficulté porte surtout sur l'insertion professionnelle des conjoints.

Concernant les emplois à forte qualification, il convient de souligner l'existence de la formation de pharmacien industriel dispensée par l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et réalisée en sixième année à l'IAE de Caen. Le but de ce partenariat est de former des pharmaciens industriels dotés de compétences en management d'entreprises. Les enseignements proposés pendant ce cursus sont en adéquation avec une partie des attentes des industriels locaux comme le suggère la forte collaboration de l'IAE avec les entreprises régionales pharmaceutiques (Schering Plough, Laboratoires Gilbert, GSK...).

Le LEEM évoque dans une étude prospective sur les métiers et l'emploi *"l'adaptation nécessaire de la formation actuelle du pharmacien industriel aux besoins du secteur en développant les enseignements et en professionnalisant les modalités pédagogiques, notamment sur les compétences de gestion, l'anglais, l'approche industrielle (équipements/technologie, approche budgétaire, productivité), l'environnement économique du secteur, le management."* La formation dispensée par l'IAE et l'UFR de Sciences Pharmaceutiques s'inscrit dans cette tendance et apparaît conforme aux attentes du secteur (voir annexes pour connaître les enseignements dispensés). Preuve de son succès, ce modèle de formation, basé sur un partenariat, est repris par d'autres UFR de Sciences Pharmaceutiques comme par exemple celle d'Amiens.

Néanmoins, les industriels régionaux et nationaux expriment aussi le besoin de former les pharmaciens industriels au processus productif. Il est souvent évoqué la création d'un diplôme "ingénieur de santé" avec un profil mixte ingénieur de production et pharmacien industriel. Le personnel ainsi formé jouerait un rôle clef dans l'optimisation de la productivité, de la qualité ainsi que dans la gestion des risques et des délais. Ce type de formation encore rarement dispensée en France devrait d'ici quelques années fortement se développer.

En résumé, on notera qu'en Basse-Normandie, seule une partie des besoins des industriels est satisfaite par l'UFR de Sciences Pharmaceutiques grâce à ce partenariat avec l'IAE de Caen (pharmaciens managers). Il n'existe pas en revanche de formation qui donne aux futurs pharmaciens industriels des connaissances en ingénierie.

¹⁸⁹ Le nombre d'étudiants admis en deuxième année d'étude de Sciences Pharmaceutiques a été pendant plus de 20 ans de 65 places. En 2006, après plusieurs relèvements successifs, le Numerus Clausus atteint 90 places. Pour la rentrée 2007, le Numerus Clausus devrait atteindre 100 places ce qui ne va pas d'ailleurs sans poser des problèmes d'espace (manque de salles de travaux dirigés notamment).

¹⁹⁰ En revanche, une fois installés en Basse-Normandie, les cadres recrutés se disent satisfaits de leur affectation.

Il faut rappeler à cet égard la composante productive et façonnrière de l'industrie régionale du médicament, situation qui peut quelquefois peser sur les compétences requises dans les sites industriels concernés.

Pour des niveaux de qualifications intermédiaires, la plupart des entreprises affirment ne pas rencontrer de difficultés majeures de recrutement au niveau local dans la mesure où les dispositifs de formation de niveau DUT ou BTS en matière de production industrielle et maintenance répondent aux attentes.

Certains parmi les plus grands industriels rencontrés relèvent toutefois l'insuffisance de la composante productive dans l'offre de formation régionale dans le domaine pharmaceutique. Aucune structure régionale ne forme -notamment en formation professionnelle- à la production pharmaceutique. En cas de besoins, des industriels sont contraints de procéder à la formation de leur personnel en interne au sein de l'entreprise ou d'envoyer leur personnel se former à l'Institut du Médicament de Tours (IMT), premier organisme français offrant une filière complète de formation professionnelle (formation initiale, continue ou par apprentissage homologuée) au service de l'Industrie Pharmaceutique, Cosmétologique et Vétérinaire.

Certaines entreprises bas-normandes de la pharmacie estiment qu'il serait opportun de développer en région une formation d'agent de production en pharmacie industrielle.

3.3. UN CONTEXTE DE DEVELOPPEMENT INEVITABLEMENT INTERREGIONAL

Dans une démarche prospective, il paraît indispensable d'aborder le thème de l'interrégionalité et plus particulièrement de la coopération avec la Haute-Normandie du fait de son potentiel dans le domaine pharmaceutique.

La Haute-Normandie possède en effet une tradition chimique très ancienne qui a favorisé l'émergence d'une industrie pharmaceutique puissante localisée notamment dans la Vallée de la Seine et autour d'Evreux. Selon le critère du poids de l'effectif salarié, la Haute-Normandie est la quatrième région pharmaceutique française, derrière Ile de France, Centre et Rhône-Alpes.

Type de fabrication	Nbre d'éts	Eff. salariés
Fabrication de produits pharmaceutiques de base	3	749
Fabrication de médicaments	17	5 622
Fabrication d'autres produits pharmaceutiques	1	nd

nd : non disponible

Tableau n° 26 : Etablissements et effectifs salariés dans le secteur pharmaceutique en Haute-Normandie

Source : INSEE (SIRENE) au 1^{er} janvier 2004

La principale caractéristique de l'industrie pharmaceutique dans cette région est relative à l'importance des établissements de plus de 500 salariés qui représentent près de 70 % de l'emploi sectoriel contre 40 % au niveau français.

En 2005, selon l'INSEE, l'effectif salarié du secteur pharmaceutique interrégional est de 7 343 emplois¹⁹¹, ce qui fait de la Normandie la 4^{ème} région française dans le domaine du médicament.

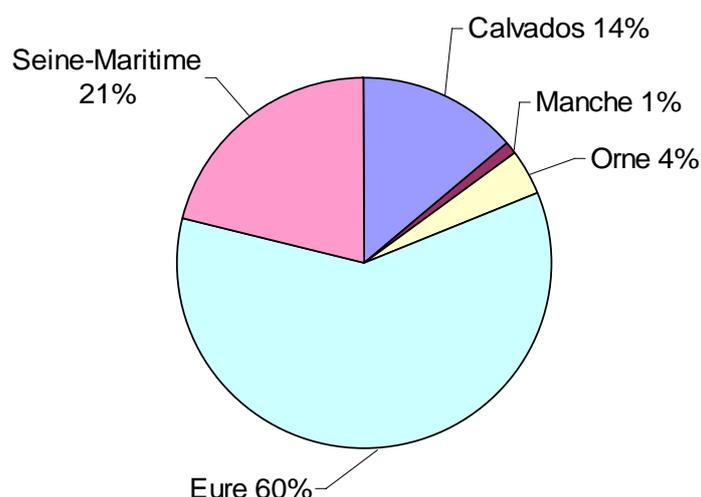
Organisme	Normandie	Haute-Normandie	Basse-Normandie	Rang de la Normandie parmi les régions françaises	Part de l'emploi bas-normand dans l'interrégion
UNEDIC	7 343	5 992	1 351	4 ^{ème}	18,4 %
LEEM	9 412	7 075	2 337	3 ^{ème}	25,0 %

Tableau n° 27 : L'emploi pharmaceutique en Normandie

Sources : INSEE UNEDIC au 31 décembre 2005 / LEEM Enquête emploi 31 décembre 2005 et AGVM 2005

Il convient de rappeler que le poids de la Basse-Normandie dans l'interrégion est relativement modeste. En effet, selon les données de l'INSEE, la part de l'effectif salarié bas-normand dans l'interrégion est de 18,4 %. Avec les chiffres du LEEM, cette part atteint 25 %. Au final, quelle que soit l'approche utilisée, la conclusion est identique : la Haute-Normandie est prédominante dans le secteur pharmaceutique normand.

Le même constat peut-être tiré de l'analyse de la répartition départementale de l'emploi pharmaceutique au sein de l'interrégion. En effet, le département de Haute-Normandie le moins bien doté en termes d'effectifs salariés (la Seine-Maritime) comptabilise tout de même plus d'emplois pharmaceutiques que l'ensemble de la Basse-Normandie. En fait, le Calvados possède un volume d'emplois dans le domaine du médicament assez proche de celui de la Seine-Maritime.

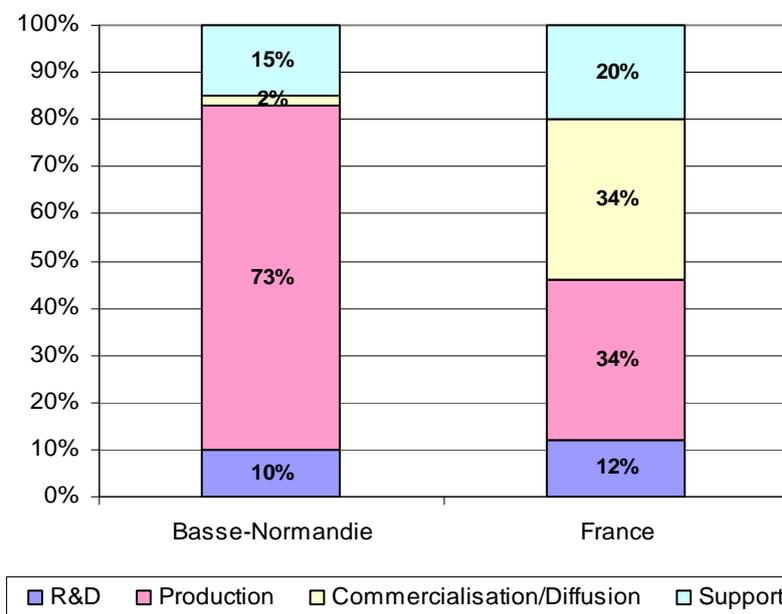


Graphique n° 21 : Répartition départementale de l'effectif salarié dans l'industrie pharmaceutique en Normandie

Source : INSEE UNEDIC 2005

¹⁹¹ 9 412 emplois en 2005 selon le LEEM. La différence entre les deux chiffres s'explique, rappelons-le, par la situation des visiteurs médicaux qui sont généralement comptabilisés au siège social des entreprises puis détachés en région. Avec cette méthode de calcul des effectifs, la Normandie serait alors la 3^{ème} région pharmaceutique française, juste devant la région Rhône Alpes.

L'industrie pharmaceutique normande se caractérise par sa forte composante productive. En effet, alors qu'en France seulement 34 % des emplois pharmaceutiques sont productifs, en Normandie près de trois salariés sur quatre travaillent à la production. L'interrégion est donc essentiellement un territoire de fabrication de médicament.



Graphique n° 22 : Une forte composante productive du secteur pharmaceutique normand

Source : LEEM 2005

La seconde spécificité du secteur normand concerne son fort dynamisme sur la dernière période, malgré une politique française de santé défavorable. En effet, selon l'INSEE, entre 2000 et 2005, l'effectif salarié de l'industrie normande du médicament a augmenté de 16,4 %, soit une croissance annuelle moyenne sur la période de 2,6 % (contre moins de 1 % au niveau français).

3.3.1. Une interprofession insuffisamment développée et une nécessité de développer des synergies entre les entreprises pharmaceutiques

En raison de l'isolement des acteurs bas-normands, la problématique de l'interprofession apparaît centrale. Il faut signaler l'existence d'une structure interprofessionnelle au niveau normand : l'Association Régionale Normande de l'Industrie Pharmaceutique (l'ARNIP). Néanmoins, cette dernière éprouve de véritables difficultés à fédérer les acteurs de l'industrie pharmaceutique et peine donc à jouer son rôle.

Créée en 1988, l'ARNIP est une structure associative affiliée au LEEM. Il faut noter que ce type d'organisation est très courant dans le secteur pharmaceutique. Dans les régions à fortes implantations d'industries pharmaceutiques se sont de la même manière développés des groupements professionnels régionaux comme l'Association des Fabricants de l'Industrie Pharmaceutique de la région Rhône-Alpes (AFIPRAL), le Groupement Régional des Etablissements Pharmaceutiques

Industriels du Centre (GREPIC), le Groupement Interprofessionnel Pharmaceutique du Sud Ouest (GIPSO), l'Association Régionale de l'Industrie Pharmaceutique en Languedoc Roussillon (ARIP) ou encore le Syndicat d'Industriels de la Santé de Midi-Pyrénées (SISMIP).

Les missions de l'ARNIP visent à :

- susciter et développer les collaborations entre l'industrie et la recherche,
- mettre en valeur les filières de formation de l'enseignement professionnel,
- faciliter l'intégration des industriels de la santé dans le tissu économique, social et politique,
- promouvoir le pôle d'excellence pharmaceutique normand.

L'ARNIP est victime depuis plusieurs années d'une diminution de la participation active des entreprises normandes au développement de l'interprofession. Ce manque d'engagement des groupes pharmaceutiques dans le développement régional peut s'expliquer du fait que les centres de décision des sites, principalement dédiés à la production, sont extérieurs à la Normandie (voire quelquefois à la France). Les établissements pharmaceutiques implantés dans les deux régions n'expriment pas le besoin à se retrouver entre eux. La Normandie n'a pas d'entreprise de niveau régional leader dans le domaine pharmaceutique (comme peut l'être par exemple le laboratoire Pierre FABRE dans le Sud-Ouest de la France).

Est en cause également la prédominance du secteur chimique haut-normand au sein de l'association¹⁹² qui est issue de l'Union de l'Industrie Chimique au plan régional. Certains industriels ne se sentent ainsi pas suffisamment représentés par la structure. Ce défaut d'adhésion à l'ARNIP est a fortiori observé dans le cas des industriels bas-normands.

Malgré la baisse de sa fréquentation, l'ARNIP ne fait pas preuve d'inertie. En 2005, elle a signé un "contrat d'études prospectives" avec l'Etat et les deux Conseils Régionaux normands "*afin de recenser les besoins en personnel, en formations et aussi en infrastructures*"¹⁹³. A partir des résultats d'une enquête de terrain et d'entretiens avec les acteurs de l'industrie pharmaceutique normande, certaines recommandations en matière de formation ont été mises en avant. Cependant, faute de relais industriels pour soutenir le projet, l'action de l'association n'a pas pu aboutir.

Aujourd'hui, on peut s'étonner que l'ARNIP n'ait pas été associée au projet interrégional de pôle de compétitivité GALIMMED (cf. infra) alors que cette dernière pourrait œuvrer au rapprochement des acteurs industriels du médicament des deux régions.

Malgré la baisse de fréquentation de l'interprofession, les acteurs bas-normands de la filière pharmaceutique ont toutefois exprimé à travers leurs réponses au questionnaire réalisé par le CESR un certain besoin de synergies.

¹⁹² Hébergement de l'ARNIP au sein des locaux de l'Union de l'Industrie Chimique (UIC), les dirigeants de l'ARNIP sont aussi représentants de l'UIC...

¹⁹³ Citation tirée de la plaquette de présentation de l'ARNIP.

A la question "Serait-il, selon vous, opportun de favoriser localement des synergies au sein du secteur auquel vous appartenez (mise en place de réseaux ou "cluster") ?", à la quasi-unanimité, les répondants ont déclaré qu'il serait effectivement opportun de favoriser des synergies au sein du secteur. Il faut noter que la quasi-totalité des établissements pharmaceutiques ont répondu positivement à cette question.

Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	0	6	6
Dispositifs médicaux	1	3	4
Cosmétique	0	3	3
Compléments alimentaires	0	1	1
Fournisseurs de matières premières	0	5	5
Etudes cliniques	0	1	
Total	1	19	20

Tableau n° 28 : Faut-il favoriser les synergies en Basse-Normandie ?

Source : Enquête CESR

Il faut toutefois préciser la volonté exprimée aussi bien de la part des dirigeants de l'UFR de Sciences Pharmaceutiques que des directeurs d'équipe de recherche universitaire de renforcer, voire de susciter lorsqu'ils n'existent pas, des contacts et rencontres réguliers avec les acteurs bas-normands de l'industrie pharmaceutique. Une telle démarche, dans un esprit d' "intelligence économique", ne pourra qu'être profitable à terme pour la constitution d'un esprit "filière" qui n'existe pas ou peu aujourd'hui.

Industrie	Non	Oui	Total réponses
Médicament	0	4	4
Dispositifs médicaux	1	3	4
Cosmétique	0	2	2
Compléments alimentaires	0	1	1
Fournisseurs de matières premières	0	5	5
Etudes cliniques	0	1	
Total	1	16	17

Tableau n° 29 : Faut-il améliorer la visibilité de la filière en Basse-Normandie ?

Source : Enquête CESR

Une réelle synergie serait aussi bénéfique pour la visibilité de la filière bas-normande. En effet, cette problématique est apparue cruciale au cours de nos entretiens, tant en ce qui concerne la recherche que l'industrie. Les réponses aux questionnaires auprès des entreprises ne font que corroborer cette intuition. Pour la quasi-totalité des répondants, il est important d'améliorer la visibilité de la filière bas-normande.

D'ailleurs, à la question ouverte concernant les moyens disponibles pour améliorer la visibilité de la filière, la première des suggestions proposées est la mise en place de synergies, suivie par le renforcement de la communication (publicité, événements, salons...).

3.3.2. De fortes coopérations interrégionales dans le domaine de la recherche autour de la chimie et de la biologie

Depuis une quinzaine d'années un partenariat étroit s'est développé entre les universités haut et bas-normandes dans le domaine de la chimie organique et de la biologie aboutissant à la création de réseaux de recherche interrégionaux et même d'une école doctorale commune. L'ensemble des laboratoires bas-normands impliqués dans des travaux de recherche concernant la pharmacie et la cosmétique participe à des réseaux de recherche interrégionaux et même, pour la plupart, à des coopérations internationales.

Ce mouvement a pris même une nouvelle dimension avec une volonté affichée d'associer le secteur industriel à la démarche fédérative de développement d'un pôle de compétitivité autour des compétences développées en Basse et en Haute-Normandie (cf. infra).

3.3.2.1. Du PUNCH'ORGA au CRUNCH'ORGA

Du fait des potentiels existants, se sont développées depuis ces 15 dernières années des collaborations très étroites entre structures de recherche haut et bas-normandes dans le domaine de la chimie. S'est ainsi créé un Pôle Universitaire Normand de Chimie Organique fine (PUNCH ORGA) fédérant les équipes de recherche des établissements suivants : INSA et Université de Rouen, Université du Havre, ENSICAEN et Université de Caen. Avec l'objectif de mieux structurer et fédérer ces collaborations, il a été décidé la création d'un **Centre de Recherche Universitaire Normand de Chimie Organique (CRUNCH ORGA)**. Le Contrat de Projets Etat-Région 2007-2013 vise dans ce cadre à créer un pôle recherche en chimie reconnu.

Cette fédération d'équipes représente au total 113 chercheurs et enseignants-chercheurs. Le réseau peut se prévaloir de 700 publications et d'une trentaine de brevets. Trois laboratoires bas-normands sont associés à cette structure : LCMT, CERMN et le Groupe de recherche en "développements méthodologiques en tomographie par émission de positons" associé à la plate-forme CYCERON.

L'ouverture sur le monde industriel est au cœur des problématiques du réseau puisque quatre entreprises innovantes dans le domaine de la pharmacie-santé ont été créées dans ce cadre : BOROCHÉM et SYNTHEVAL en Basse-Normandie et QUIDD et FTChem en Haute-Normandie, sans parler du laboratoire mixte CERMN / SERVIER.

Le réseau se fixe dorénavant cinq objectifs principaux :

- encourager un cadre interrégional assoupli,

- sédentariser de jeunes équipes,
- favoriser l'accueil des chercheurs confirmés extérieurs à la Normandie,
- développer la formation par la recherche,
- augmenter les synergies avec les entreprises régionales.

Parmi les thématiques du projet scientifique du CRUNCH'ORGA, on peut relever la volonté de développer en synergie les axes forts de la Chimie Moléculaire Normande et plus particulièrement les axes hétérochimie, organométalliques fonctionnels, chimie écocpatible, chimie pour le vivant : aide au diagnostic (imagerie médicale ou cellulaire), recherche de nouveaux médicaments (cancer, maladies neuro-dégénératives, virus) et modélisation moléculaire et enfin, chimie pour l'analyse et l'étude d'espèces instables.

Parallèlement, il est prévu de permettre l'émergence ou le renouveau de quelques axes comme la chimie bio-organique et composés pour l'imagerie cellulaire, l'organocatalyse, la catalyse hétérogène organique, la consolidation de la banque de données moléculaires normande via notamment la chimiothèque du CERMN¹⁹⁴ et l'électrochimie organique.

Etablissement	Code unité	Intitulé (sigle)	Directeur
Université Rouen et INSA	UMR CNRS 6014	Asymétrie, hétérocycles, hétérochimie et bio-organique (AH ² B)	Jean-Charles QUIRION
Université Rouen et INSA	UMR CNRS 6522	Polymères, biopolymères, membranes	Guy-Alain JUNTER
Université Le Havre	EA 3221	Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire	Pierre NETCHITAILO
Université Rouen et site Evreux	EA 3233	Sciences et Méthodes Séparatives	Gérard COQUEREL
ENSICAEN	UMR CNRS 6507	Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (LCMT)	Patrick METZNER
Université Caen	EA 3915	Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN)	Sylvain RAULT
Université Caen	CEA UMR E 2	Groupe de recherche Développements méthodologiques en tomographie par émission de positons	Louisa BARRE

Tableau n° 30 : Laboratoires haut et bas-normands constitutifs du réseau CRUNCH'ORGA

Un autre aspect concerne l'effort qui devra être porté sur l'animation et la mise en œuvre de manifestations interrégionales à l'instar de forums et séminaires thématiques ouverts aux industries régionales, colloques de dimension internationale (et notamment anglo-normands dans le cadre des collaborations avec Norwich, Southampton, Cambridge, Manchester, York...) et des conférences et formations intégrant notamment le développement de la procédure "chercheurs invités".

Il est prévu également qu'un accent soit mis sur le développement en commun de plates-formes techniques dotées d'équipements analytiques très performants : Spectromètre UV-visible, Diffractomètre X, Instrument de Spectrométrie de Masse,

¹⁹⁴ La chimiothèque normande doit ainsi constituer une vitrine, une base de données de ce qui est disponible dans la région.

Détecteur couplé Spectrométrie de Masse / Chromatographie liquide haute performance (LC/MS), Chromatographie gazeuse, Chromatographie liquide HP préparative, Système purification automatisé...

Le CRUNCH'ORGA s'assimile en vérité à un laboratoire "sans mur" s'appuyant sur une étroite collaboration entre les établissements en Basse et Haute-Normandie. Il vise ainsi à développer en synergie les axes scientifiques forts pour permettre une visibilité et une attractivité accrues. La réunion de ces forces permettra par exemple de mieux répondre à des programmes de recherche européens et de proposer des projets plus ambitieux.

La demande de reconnaissance de structure fédérative est actuellement examinée par le Ministère de la Recherche. Elle aboutirait à terme à la création d'un **Institut Normand de Chimie Moléculaire, Médicinale et Macromoléculaire** (INC3M) qui mobiliserait les forces des cinq établissements partenaires (Université de Rouen, INSA de Rouen, Université du Havre, Université de Caen - Basse-Normandie et ENSICAEN). Cette structure totaliserait 208 permanents dont 140 chercheurs/enseignants chercheurs et constituerait ainsi le potentiel de chimie moléculaire le plus important dans l'Ouest de la France. L'INC3M ambitionne de répondre à cinq grands objectifs.

Tout d'abord, il devrait permettre la mise en place d'un pilotage voire d'une gouvernance adaptée afin de favoriser de nouvelles collaborations, d'accroître l'attractivité tant académique qu'industrielle des deux régions normandes et de disposer d'une structure à même de répondre aux appels à projets aux niveaux régional, national ou européen (ANR, Europe).

Les objectifs scientifiques visent à développer des projets fédératifs entre les équipes des différents réseaux interrégionaux (chimie organique/polymères) ou entre l'INC3M et les équipes appartenant à d'autres structures fédératives (Biologie, Matériaux...), améliorer la qualité de la recherche en harmonisant les projets, augmenter l'attractivité de la recherche en Normandie (thèse, post-doc...) et développer, autour de la chimiothèque du CERMN, une chimiothèque normande dans le cadre de la chimiothèque nationale et le projet de chimiothèque européenne.

Les objectifs économiques ambitionnent de développer une attractivité renforcée vis-à-vis des industriels, tout en optimisant la mutualisation des moyens en équipements et en personnels.

Concernant les objectifs pédagogiques, l'Institut vise à organiser les formations aux interfaces de la chimie (Matériaux, Analyse et physicochimie, Spectrochimie, Biochimie, Biologie, Imagerie) tout en soutenant les initiatives des Ecoles Doctorales et être une force de propositions.

Un volet concerne enfin l'organisation de l'animation scientifique, la communication autour des activités et des conférences notamment vis-à-vis de l'étranger.

3.3.2.2. Le rôle fédérateur de l'Ecole Doctorale Normande en Chimie-Biologie

L'Ecole Doctorale Normandie en Chimie-Biologie constitue l'une des trois écoles doctorales communes aux deux régions (sur 5 au total en Basse-Normandie) qui fédèrent des équipes de formation et de recherche reconnues autour des projets qui s'inscrivent dans la politique scientifique des établissements universitaires partenaires.

La transversalité leur est inhérente et constitue pour elles un atout en leur donnant d'emblée un rôle de rapprochement et d'unification des thématiques. Les écoles doctorales représentent ainsi un puissant facteur de décloisonnement et de fédéralisme, à l'échelle intra-universitaire comme à l'échelle interuniversitaire.

Les écoles doctorales contribuent, par leurs actions fédératrices, à mieux structurer la recherche au service des formations supérieures, ce qui représente un facteur d'attractivité au plan interrégional et international.

L'Ecole doctorale Normande Chimie Biologie (EDNCB) recense sur la période 2002-2006, 23 thèses soutenues. 14 thèses sont en cours.

Parmi les débouchés professionnels dans les métiers de recherche et de développement industriel, on peut relever les secteurs chimie, pharmacie, parapharmacie, phytosanitaire et agroalimentaire.

L'Ecole doctorale propose en outre deux Masters :

- Master en Biologie cellulaire,
- Master 2 finalité recherche "Chimie organique".

Aujourd'hui victime d'une crise de croissance l'Ecole devrait se scinder entre la biologie et la chimie¹⁹⁵. Cette nouvelle organisation devrait permettre d'offrir aux doctorants davantage de choix. Les partenariats entre la chimie avec la Biologie vont néanmoins perdurer mais il y aura aussi une possibilité pour ceux qui ne souhaitent pas poursuivre vers cette orientation de découvrir d'autres aspects de la chimie.

En conclusion, l'étude des compétences universitaires en lien direct ou indirect avec le médicament distingue cinq types de laboratoires :

- des laboratoires qui relèvent de la chimie et spécialisés dans la synthèse de molécules qui bénéficient d'une expérience affirmée en matière de partenariats avec des entreprises industriels,
- des laboratoires dont les travaux portent sur l'exploration du système biologique humain avec la recherche et mise en œuvre d'outils diagnostique et thérapeutique qui laissent entrevoir la mise au point de "pré-médicaments" en lien avec la recherche clinique
- des équipes de recherches autour des neurosciences, le cœur, l'os et le cartilage et l'exploration de systèmes de régulations qui offrent des cibles potentielles pour des agents thérapeutiques,

¹⁹⁵ La chimie est principalement orientée vers la pharmacie, les matériaux et l'analyse.

- des laboratoires qui travaillent sur l'exploration de systèmes de régulation chez les animaux dont les invertébrés. A ce sujet, il faut savoir que la recherche autour des génomes des mollusques est un domaine encore peu exploré. Une faible partie du génome est connue, ce qui laisse de la place pour la découverte de molécules innovantes en partenariat avec les industries pharmaceutiques,
- des laboratoires qui travaillent sur le criblage des germes antimicrobiens

Ce chapitre révèle l'existence d'un fort potentiel de la recherche en Basse-Normandie autour de la thématique biomédical-médicament-cosmétique. Les coopérations voire le rapprochement amorcé entre les équipes de recherche est motivé du fait des apports d'une structuration de la recherche autour de compétences complémentaires. Par exemple, le GRECAN qui axe ses travaux sur la cancérologie, mais aussi le GMPc qui travaille sur la mémoire, partagent le même objectif qui consiste au développement de stratégies thérapeutiques. Citons également les partenariats entre l'équipe de recherche Matrice Extracellulaire et Pathologie et le laboratoire de Physiologie et écophysiologie des mollusques marins dans les pathologies de cartilage.

Cette approche pluridisciplinaire représente un atout majeur dans la valorisation des travaux menés et le développement des coopérations avec le monde industriel.

3.3.3. Le projet de pôle de compétitivité normand GALIMMED

Développé et porté dès 2005 par l'association Technopole CBS (Chimie-Biologie-Santé) à l'initiative des parcs d'activité dédiés à la chimie, la biologie et la santé, située en Haute-Normandie (principalement le Pharmaparc de Val de Reuil et le BioNormandie Parc d'Evreux), la candidature pour un pôle de compétitivité normand **GALIMMED** (pour **GAL**énique¹⁹⁶, **IM**agerie, **MED**icaments) "**Monitoring et systèmes de délivrance des agents thérapeutiques**" a été déposé en décembre 2006 au niveau national. Comprenant pour l'heure 34 partenaires associés¹⁹⁷, il a pour ambition à la fois de rassembler toutes les compétences et savoir-faire dans ces trois domaines en Basse et en Haute-Normandie et d'accéder à une reconnaissance nationale et européenne.

Officiellement, dans le dossier de candidature de GALIMMED, trois industriels sont tout particulièrement porteurs du projet :

- L'établissement d'Ethypharm à Grand-Quevilly (120 personnes). L'entreprise Ethypharm fait partie des leaders mondiaux dans le domaine de "la libération contrôlée" des médicaments (Drug Delivery).

¹⁹⁶ La forme galénique d'un médicament correspond aussi bien à l'aspect du traitement (comprimé, gélule, suppositoire...) qu'au type d'absorption du médicament : libération prolongée, gastrorésistant... Plus généralement, la galénique correspond à l'étude des formes d'administration des médicaments. Cette discipline est en pleine mutation avec l'arrivée des nanotechnologies (nano-capsule). Aujourd'hui, on distingue d'ailleurs la nouvelle galénique de la galénique traditionnelle.

¹⁹⁷ 19 partenaires supplémentaires devant être ralliés au titre de l'action de rassemblement du pôle. Cela explique que lors de nos rencontres, certains industriels n'ont pas été contactés dans le cadre de la création de ce projet.

- L'établissement de Janssen Cilag à Val de Reuil (800 personnes). Ce site est spécialisé dans la R&D de molécules actives et de peptides à visée thérapeutique.
- La PME hérouvillaise ADCIS (Advanced Concepts In Imaging) qui est spécialiste du traitement et de l'analyse d'images.

Les partenaires du groupe B2D (Biomolécules et Drug Delivery)	<p>Entreprises : Janssen Cilag, Ethyparm, CIT, In-Cyclo, Biogalenys, Mediscis (Cemax), Borochem, PolyIntell, RNTech, ADIP Pharm, Laboratoires Davioud.</p> <p>Ens. Supérieur et Recherche publique : IFRMP23; IRCOF, CERMN, CHU de Rouen, ADEN, Laboratoire Pharmacotechnie et Biopharmacie, Laboratoire de pharmacie Galénique et de Biopharmacie, PBM.</p>
Les partenaires du groupe ITCM (Imagerie Tissulaire, cellulaire et Moléculaire)	<p>Entreprises : ADCIS, NXP (Caen), ELDIM, QUIDD, Cyceron.</p> <p>Ens. Supérieur et Recherche Publique : Grecan, Greyc, CLLC Baclesse, CLLC Becquerel, CHU de Caen, Quant'if, Crihan, LUSAC Cherbourg, Hôpital de Cherbourg, PSI.</p>

Tableau n° 31 : Les acteurs à l'origine de GALIMMED

Source : Dossier de candidature du projet de pôle de compétitivité GALIMMED

Parmi les acteurs qui ont pris part, dès son origine, au projet GALIMMED, il faut noter la forte présence de structures publiques normandes¹⁹⁸ (hôpitaux et équipes de recherche universitaire).

L'origine des acteurs industriels au sein de GALIMMED reflète la répartition des compétences entre les deux régions. En effet, dans le domaine des biomolécules et de la Drug Delivery, les établissements sont pour la grande majorité localisés en Haute-Normandie. Seule Borochem représente la Basse-Normandie dans ce domaine. A l'inverse, dans la thématique imagerie, trois établissements sur quatre sont originaires de Basse-Normandie.

Ce maillage original des compétences en imagerie et en galénique, basé sur les points forts de chaque région, constitue la valeur ajoutée de GALIMMED ainsi que sa différenciation par rapport aux autres pôles de compétitivité dans le domaine de la santé.

¹⁹⁸ Cette importante proportion d'acteurs publics à l'origine de GALIMMED peut s'expliquer en raison de la nature productive de l'industrie pharmaceutique normande (cf. graphique n°17). Ainsi, en Normandie, la majorité des programmes de recherches dans le domaine du médicament est issue de structures publiques. Il est donc logique que ces dernières aient rapidement souhaité participer à GALIMMED.

La Technopole Chimie-Biologie-Santé en Haute-Normandie

Cette association a été créée en 2003 à l'initiative de la Région Haute-Normandie dans le but de renforcer dans cette région les compétences industrielles, scientifiques et technologiques dans le domaine du médicament.

Deux missions incombent en particulier à la Technopôle CBS : "*Animer et mettre en réseau les acteurs de la filière Chimie-Biologie-Santé*" et "*Mener un projet de structuration de la filière Chimie-Biologie-Santé sur des thématiques partagées à l'échelle du territoire normand*"¹⁹⁹.

La Technopôle CBS est soutenue financièrement par le Conseil Régional de Haute-Normandie, le Conseil Général de l'Eure et les Communautés d'Agglomérations de Rouen, Evreux et Val de Reuil. La Technopôle est par ailleurs inscrite au Contrat de Projets Etat-Région 2007-2013.

Depuis 2005, l'association Chimie-Biologie-Santé (CBS) conduit l'initiative fédératrice des acteurs hauts et bas-normands autour du projet de pôle de compétitivité GALIMMED. De nombreuses rencontres interrégionales entre industriels et équipes de recherche ont été nécessaires pour définir la thématique du projet.

L'objectif de ce rapprochement pluridisciplinaire est d'optimiser les premières étapes du processus de développement de médicaments. En effet, grâce à l'imagerie médicale, les chercheurs sont capables d'identifier plus rapidement et avec plus de précisions les cibles thérapeutiques des futures principes actifs. Ils sont aussi en mesure de comprendre, en détail, le processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'évacuation d'un médicament.

Au final, grâce aux compétences en imagerie et en chimie, d'une part la R&D pharmaceutique est plus rapide et moins risquée et d'autre part les traitements sont plus ciblés et moins nocifs.

GALIMMED entend donc répondre, en partie, à l'une des problématiques actuelles du secteur pharmaceutique qui est relative au raccourcissement de la durée de la R&D pharmaceutique.

Ainsi, GALIMMED propose 10 projets structurants de coopération technologique entre les acteurs industriels et la recherche normande sur les thématiques suivantes :

- "caractérisation physico-chimique et évaluation biologique de nanovecteurs de tripentone, un nouvel agent cytotoxique, en vue du traitement ciblé de tumeurs ovariennes",
- "mise au point, synthèse et évaluation d'un marqueur fluorescent d'apoptose pour tester des molécules actives anti-cancéreuses",
- "constitution d'une banque de molécules de synthèse pour l'évaluation biologique",
- "développement de dérivés de synthèse peptidiques dirigés contre la neurotoxicité induite par des agents anti-cancéreux",
- "nouvelles formulations à base de polymères pour l'amélioration de médicaments",

¹⁹⁹ Propos tirés du site Internet de la technopôle CBS : <http://www.technopole-cbs.com/>, site visité le 3 juillet 2007.

- "amélioration de la biodisponibilité par des outils Galéniques",
- "développement de nouveaux systèmes galéniques (délivrance de peptides) pour améliorer la réponse immunitaire des vaccins par voie orale",
- "histologie et cytologie quantitative : développement d'un environnement de visualisation et d'analyse de lames histologiques complètes dédiées à la pathologie",
- "optimisation d'un imageur optique dédié à l'imagerie moléculaire préclinique en neurologie",
- "biocapteur tumoral intra-digestif".

Ces projets qui vont de la synthèse de molécules à l'imagerie moléculaire impliquent bon nombre de laboratoires bas-normands dont ceux qui ont été présentés dans le chapitre consacré à la recherche.

Selon le dossier de candidature de GALIMMED, le déroulement du projet est envisagé en trois phases :

- une première phase de structuration (2007-2008) et de consolidation de la filière avec le lancement des projets ;
- une phase de renforcement et d'attractivité du territoire (2008-2010) ;
- une phase de croissance au-delà de 2010.

A travers cette stratégie de structuration et de montée en puissance, l'objectif de GALIMMED est de faire bénéficier directement la filière industrielle pharmaceutique de la dynamique du pôle. L'objectif est d'atteindre une croissance de 10 % supérieure à la croissance annuelle actuelle, soit 7,3 % par an, permettant d'envisager sur les 5 prochaines années : la création de 3 750 emplois dans la filière, ainsi que 1 110 emplois induits dans l'emballage et le conditionnement pharmaceutique, l'implantation d'un industriel pharmaceutique et la création de 20 start-up, soit au total 5 510 emplois pour les régions Haute-Normandie et Basse-Normandie.

Précisons également que le comité scientifique impliqué dans le projet envisage la mise en place d'un colloque scientifique de référence internationale autour des thématiques développées au sein de GALIMMED. Cet événement annuel ou bisannuel semblerait s'organiser sur un principe d'alternance entre Haute et Basse-Normandie. Ce projet permettrait de répondre, en partie, à la nécessité d'améliorer la visibilité de la filière en Normandie.

Au final, la thématique originale de GALIMMED apparaît cohérente aussi bien avec les compétences de chacune des régions dans le domaine du médicament qu'avec les préoccupations actuelles du secteur pharmaceutique. Il faut noter qu'à travers ce projet, une meilleure valorisation de la recherche universitaire bas-normande est réalisée. Néanmoins, la principale limite de GALIMMED est relative au faible état d'avancement des collaborations entre les différents acteurs.

Malheureusement, le CFACT du 5 juillet 2007 n'a pas donné suite à la demande de labellisation de GALIMMED au titre des pôles de compétitivité. Cette décision ne sonne toutefois pas le glas de ce projet collaboratif, ses promoteurs souhaitant

même la poursuite de la démarche entreprise, les partenariats interrégionaux pouvant se poursuivre avant une éventuelle nouvelle candidature.

Il convient à cet égard de relever que les acteurs publics régionaux soutiennent cette initiative à l'instar du Conseil Régional de Basse-Normandie qui a apporté son soutien au projet de pôle GALIMMED à l'occasion du budget primitif pour 2007.