

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

AVIS

**du Conseil Economique et Social Régional de Basse-Normandie
adopté à l'unanimité**

Séance du 22 octobre 2007

LA FILIERE PHARMACEUTIQUE ET SES ACTIVITES CONNEXES EN BASSE-NORMANDIE

Selon la définition du Code de la Santé Publique, un médicament est une substance ou une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré 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 successives et il lui faut près d'une quinzaine d'années pour être à la disposition des professionnels de santé. La "chaîne" du médicament est un long processus qui représente un défi à la fois scientifique et industriel. Elle implique au départ la recherche de molécules ou de composés actifs, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en lien avec une pathologie, la mise au point d'un candidat médicament et se poursuit par la mise en œuvre de tests in vitro puis in vivo chez l'animal pour permettre ensuite les phases de recherche clinique chez l'homme et aboutir, in fine, à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché apte à permettre ainsi la production industrielle et la dispensation des produits.

Basée essentiellement sur la chimie depuis le XIX^{ème} siècle, la pharmacie voit son champ d'action se diversifier depuis ces dernières décennies du fait des progrès considérables accomplis dans l'exploration du génome humain. Le développement de nouvelles voies thérapeutiques issues des biotechnologies et notamment de la thérapie génique (cellules souches et gènes médicaments) laisse augurer de nouvelles perspectives pour lutter contre les grands fléaux actuels ou futurs (Cancer, Sida, maladies génétiques, orphelines, maladie d'Alzheimer, épidémies, pandémies...).

Compte tenu à la fois de la présence en région d'un pôle de recherche reconnu dans les domaines de la biologie, de l'imagerie et de la santé et de la présence d'industries du médicament réparties sur l'ensemble de la Basse-Normandie, le CESR 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 domaine et de là, avancer des propositions pour conforter voire développer ce secteur pourvoyeur d'emplois. Sans toutefois dénaturer la thématique principale de l'étude et élargir son champ à l'industrie de la santé, il est apparu opportun d'étendre les investigations 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 médicaux¹.

¹ 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.

Un secteur stratégique fragilisé par un contexte moins favorable

En 2005, le marché mondial du médicament représentait 643 milliards de dollars contre moins de 200 milliards de dollars en 1990. Le secteur pharmaceutique en plein essor sur cette période constitue ainsi un domaine stratégique au sein duquel dominant les Etats-Unis et le Canada (48 % du marché mondial), loin devant l'Europe (30 %) et le Japon (9 %). Troisième secteur exportateur français après le secteur automobile et le secteur aéronautique et spatial, la pharmacie contribue de ce fait à la compétitivité et à l'attractivité de la France² puisqu'en termes de production industrielle dans ce secteur, elle se classe en tête des 27 pays de l'Union avec une production de 34 milliards d'euros suivie par le Royaume Uni et l'Allemagne (respectivement 22,9 et 22,7 milliards d'euros). 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. Les enjeux liés au vieillissement de la population, à la lutte prioritaire contre certaines maladies (Plan national Cancer, Plan national Alzheimer...) ou encore les risques d'épidémies ou de pandémies font de ce secteur un enjeu vital pour l'évolution à venir de l'humanité.

Au 31 décembre 2005, l'industrie du médicament employait 101 500 personnes au niveau national selon le syndicat des entreprises du médicament (LEEM). Selon une étude réalisée récemment³, 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 ceux des administrations). Les entreprises du médicament sont réparties au total en 220 sites industriels sur l'ensemble du territoire français. Les principaux bassins de production pharmaceutique sont, hors Ile de France, la région Centre, Rhône-Alpes et la Haute-Normandie. Les deux régions normandes participent ainsi à hauteur de 16,1 % de l'emploi national dans ce secteur.

Malgré ce contexte d'apparence plutôt favorable, le marché pharmaceutique mondial est entré depuis la fin des années 1990 dans une phase de ralentissement de sa croissance. Le secteur connaît ainsi une véritable mutation liée à la fois au rapprochement entre grands groupes mondiaux (fusions-acquisitions), à l'externalisation d'une partie de la production voire de la R&D, à l'augmentation croissante des coûts de la recherche, au développement de la contrefaçon, aux politiques de réduction des dépenses de santé avec pour corollaires le déremboursement des médicaments ou le développement des médicaments génériques. La réduction de la période de protection du brevet d'un médicament entraîne fatalement un moindre retour sur investissement et aboutit à un risque de tarissement de la recherche et développement.

Ce climat menaçant expose tout particulièrement l'économie pharmaceutique française comme l'illustrent, depuis 2006, la vente de sites de production, la multiplication des plans sociaux dans certaines grandes entreprises du médicament ou encore la diminution du nombre d'embauches. Mais le secteur n'est pas uniforme car si les plus grandes entreprises du médicament apparaissent particulièrement

² La filière est à ce propos partie prenante dans 8 pôles de compétitivité à connotation santé en France.

³ Etude Cemka - Juin 2006.

exposées d'autres, façonnières ou spécialisées dans la fabrication de génériques, connaissent a contrario un développement certain.

Soulignons par ailleurs que parallèlement aux grandes entreprises qui monopolisaient jusqu'alors la recherche pharmaceutique, le développement des *start up* en biotechnologies diversifie le secteur et ouvre la voie à des partenariats. On estime aujourd'hui que plus d'un médicament sur deux mis sur le marché est le fruit d'un tel partenariat de recherche.

La filière pharmaceutique et ses activités connexes en Basse-Normandie

Les statistiques officielles ne permettant pas de bien circonscrire le périmètre de la filière, le CESR a dû sélectionner - parfois arbitrairement - les établissements correspondant au champ de l'étude. Celle-ci intègre l'industrie du médicament et, parmi les activités connexes, la fabrication de compléments alimentaires ou diététiques, la fabrication de cosmétiques et de parfums, la fabrication de dispositifs médicaux, les industries fournisseuses de matières premières pour la filière, la recherche clinique, la pharmacie hospitalière, le commerce de gros et de détail de produits pharmaceutiques et enfin, les secteurs de l'emballage et de l'imprimerie spécialisée.

- *L'industrie du médicament et ses activités connexes*

En propos liminaires, il convient de relever que l'emploi dans l'industrie pharmaceutique et ses activités connexes apparaît plus qualifié que l'industrie bas-normande dans son ensemble. La filière se caractérise également par des emplois plus rémunérés, un recours notable au travail intérimaire et un taux de féminisation important. Le secteur "Pharmacie, parfumerie et entretien"⁴ est, au sein de l'industrie, celui qui a connu la croissance la plus élevée au niveau de l'emploi. La mobilité du personnel y est aussi moindre.

Au plan plus détaillé, l'**industrie pharmaceutique** en Basse-Normandie comptait 1 350 emplois salariés⁵ selon l'UNEDIC au 31 décembre 2005. Cette activité s'est révélée ces dernières années particulièrement dynamique sur le plan de l'évolution de l'emploi, révélant la très bonne performance de ce secteur en Basse-Normandie. L'appareil productif régional est caractérisé par une grande diversité d'acteurs sur son territoire. 9 établissements ont été sélectionnés dans l'étude comme fabricants des médicaments⁶. Cela concerne aussi bien des établissements d'entreprises de niveau mondial (comme Shering-Plough et GlaxoSmithKline dans l'agglomération caennaise, Sanofi-Aventis à Lisieux) que des sites d'entreprises d'envergure plutôt nationale ou régionale (Unither Normandie à Coutances, Laboratoires Gilbert à Hérouville-Saint-Clair...). Outre l'agglomération

⁴ Champ toutefois plus large que notre sélection.

⁵ L'enquête menée par le CESR, sur un champ différent que le classement de l'INSEE, a révélé près de 1 700 emplois au total (y compris intérimaires) à la mi-2007 dans les industries du médicament en Basse-Normandie.

⁶ C'est-à-dire fabriquant des médicaments et exploitant à ce titre une autorisation de mise sur le marché. Ce qui ne correspond pas ici au classement par Nomenclature d'Activités Françaises (NAF) puisque le code 244 excluait certains sites et à l'inverse, des établissements classés dans ce code ne fabriquent plus de médicament. En revanche, certains sites fabriquent également des produits de parapharmacie non classés médicaments.

caennaise, d'autres territoires y compris en milieu rural sont le siège d'établissements de production. Beaucoup de sites, créés dans les années 60 ont souvent successivement changé de mains. Depuis, le potentiel pharmaceutique bas-normand s'est renouvelé au fur et à mesure des rachats et cessations d'activités ; il représente toutefois l'un des secteurs industriels qui a le plus investi ces dernières années. A côté des grands laboratoires, on recense certains établissements spécialisés dans le façonnage et la sous-traitance, secteurs actuellement en expansion.

L'industrie pharmaceutique régionale se caractérise par sa nature exclusivement productive du fait de l'absence de centres de R&D intégrés. Mises à part quelques exceptions, les produits fabriqués sont plutôt matures. Même si elle apparaît moins créatrice de valeur ajoutée par rapport au standard national, la production pharmaceutique régionale, majoritairement destinée à l'exportation apparaît toutefois positionnée sur des segments de marché dynamiques⁷. Ainsi, avec une production d'environ 500 millions d'unités en 2005, la Basse-Normandie serait, selon certains experts, la première région productrice d'unidoses stériles au niveau français voire européen (marché très porteur).

L'industrie des produits dits "frontières" ou connexes au secteur pharmaceutique est assez bien représentée au niveau régional.

Quatre entreprises ont été repérées comme spécialisées dans la **fabrication de compléments alimentaires et diététiques**⁸. Activité modeste (une vingtaine d'emplois au total), certaines transformations à base de poissons ou de produits de la mer ne valorisent pas ou peu les ressources naturelles bas-normandes. Les tentatives menées jusqu'alors n'ont pas abouti au stade industriel.

L'**industrie cosmétique** en Basse-Normandie compte 9 entreprises employant au total environ 590 salariés. Il s'agit pour la plupart d'entreprises moyennes mise à part le fabricant de produits d'hygiène, de parfums et d'eaux de toilette Roval à Flers qui représente plus de la moitié des effectifs de ce secteur. Certains industriels régionaux appartenant à ce secteur nous ont fait part des difficultés qu'ils éprouvent à distribuer voire exporter leurs produits qui sont, très souvent, vendus sous la marque des distributeurs avec, pour conséquence, des marges plus resserrées.

L'**industrie des dispositifs médicaux** rassemble des activités très disparates⁹, ce qui a nécessité une sélection des établissements jugés les plus proches de la filière pharmaceutique dans la mesure où l'étude du CESR ne concerne pas la filière santé dans sa totalité. Afin de respecter l'esprit initial de ce rapport, il a été sélectionné un nombre restreint d'industriels. 9 établissements régionaux ont ainsi été sélectionnés employant au total 795 salariés. Ils rassemblent des activités concernant notamment la conception et/ou la fabrication de tests de diagnostic, de matériels et de techniques liés à l'insémination artificielle et au transfert

⁷ 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).

⁸ Hors alimentation des nourrissons et jeunes enfants : lait, petits pots...

⁹ 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.

embryonnaire, d'appareils médico-chirurgicaux destinés essentiellement à l'hôpital, de prothèses de hanche, de prothèses auditives ou encore de bâtonnés ouatés... Dans ce secteur, on peut relever la présence en région d'entreprises qui, chacune dans leur domaine, font preuve d'innovation. Parmi elles, certaines comptent parmi les leaders mondiaux à l'instar par exemple dans l'Orne de Veda-Lab dans le domaine des tests immuno-diagnostiques rapides ou encore d'IMV Technologies, pionnier dans l'insémination artificielle en France. On soulignera que les entreprises de ce secteur se trouvent aujourd'hui fortement concurrencées par les pays à main d'œuvre moins chère (tests, prothèses...). Notons également que l'établissement hérouvillais de l'entreprise américaine Stryker qui produit exclusivement des prothèses de hanche à destination du marché européen à un rythme variant entre 80 000 et 90 000 unités par an, dispose d'un centre local de R&D.

Les **industries fournisseuses de matières premières** concernent tout d'abord les fabricants de produits de synthèse chimique pour les activités pharmaceutiques et cosmétiques. Plus de 750 salariés sont recensés dans cette catégorie. On recense deux entreprises, fruits de l'essaimage de la recherche universitaire bas-normande, Synthéval et Borochem, ainsi que les établissements PCAS et CECA¹⁰. On recense également dans ce classement les **établissements transformateurs de matières premières naturelles**. Parmi eux, certains valorisent les ressources bas-normandes comme les algues ou les co-produits de la pomme. Toutefois, l'établissement le plus important de cette catégorie, l'entreprise Cargill spécialisée dans la production de texturants et localisée à Bauppte, ne s'approvisionne pas localement.

Située au cœur de la filière du médicament **la recherche clinique** intègre une activité de prestation de service permettant de valider à partir de cohortes de volontaires les tests thérapeutiques sur l'homme. Une société privée implantée en Basse-Normandie, Therapharm, est spécialisée dans les tests de phase 1¹¹ en partenariat aujourd'hui avec le CHU de Caen. Une structure dédiée à ce type d'essai en cancérologie existe également au Centre de Lutte contre le Cancer François BACLESSE.

D'autres activités ont été recensées et parmi elles, les **fournisseurs d'équipements, d'emballages et conditionnement et les imprimeurs** plutôt spécialisés dans l'impression de notices pour l'industrie pharmaceutique (plus de 340 emplois).

- *La distribution et la dispensation de produits pharmaceutiques*

A l'instar de la production pharmaceutique, la **distribution de médicaments** en France est encadrée par une réglementation stricte qui assure une sécurité inégalée en Europe. La distribution à destination de l'officine est réalisée par deux types d'établissements : 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 des obligations très strictes. En pratique, les officines

¹⁰ Ces entreprises ne produisent pas exclusivement pour la filière pharmaceutique et connexes.

¹¹ Se reporter à la première partie du rapport d'information qui présente la chaîne du médicament.

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 : la Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique, Alliance Santé et OCP Répartition. 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. Le secteur comptait 464 salariés en région en 2004 pour 38 établissements.

Les **officines de pharmacie** sont le lieu de la dispensation au détail des médicaments, de l'exécution des préparations dites magistrales et officinales. 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. En 2006, on recensait 511 officines pour un effectif salarié de plus de 3 500 personnes¹². Pour mémoire, on compte en région 649 pharmaciens titulaires d'officines¹³ dont la plupart ayant le statut de profession libérale, ne sont logiquement pas pris en compte dans la comptabilisation des effectifs salariés. On constate une légère baisse du nombre d'officines (518 en 2001). 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. Cet aspect de leur répartition territoriale revêt, selon le CESR, un caractère crucial en raison des problématiques d'aménagement du territoire et de vieillissement de la population.

La **pharmacie hospitalière** a pour mission principale d'assurer au sein des établissements concernés, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments (produits sanguins compris) et des dispositifs médicaux stériles ainsi que de participer à l'information, l'évaluation et à la vigilance y attachant. L'enquête annuelle 2005 réalisée auprès des établissements hospitaliers publics et privés recensait 106 pharmaciens en Basse-Normandie.

Enfin, il convient de citer la présence de **64 laboratoires d'analyses médicales**, activité rattachée à la filière pharmaceutique qui employaient 717 salariés fin 2005.

En résumé de cette partie économique, bien que les sources soient très hétérogènes et portent sur des années parfois différentes, on peut estimer que le cœur de la filière pharmaceutique et de ses activités connexes (hors établissements de formation et de recherche publique) équivaut, au bas mot, à plus de **10 300 emplois salariés**.

- *Une recherche publique régionale fortement impliquée dans des partenariats industriels*

La Basse-Normandie présente un fort potentiel de recherche publique dans de nombreuses disciplines impliquées dans la filière pharmaceutique et ses activités connexes telles que la chimie organique, la biologie médicale, l'imagerie médicale, les neurosciences, la maîtrise d'ambiance... Loin d'être uniformes, les thématiques abordées et les compétences s'avèrent, dans ce domaine, très variées. En effet, les

¹² Données 2004 issues du fichier DADS de l'INSEE.

¹³ Chiffre de 2004 issu du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

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 innovantes notamment dans la lutte contre le cancer ou les neurosciences, disciplines dans lesquelles la région 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 une possible phase d'administration chez l'homme. Ce potentiel très riche et varié est dû à la pluridisciplinarité des thématiques de recherche universitaire en Basse-Normandie. Au sein de la nouvelle structuration de la recherche bas-normande en trois grands pôles dans le cadre du Contrat de Projets Etat-Région 2007-2013, deux d'entre eux apparaissent directement impliqués par des travaux concernant la filière pharmaceutique : "**Bio-imagerie, Environnement et Bio-vigilance**" et "**Ions, Matière, Matériaux**". Le CESR y a ainsi recensé une douzaine de structures (laboratoires ou groupes de recherche intégrant eux-mêmes plusieurs équipes) dont certaines, de la chimie organique aux premières briques du médicament, apparaissent au cœur du présent sujet d'étude. De manière non exhaustive¹⁴, il convient d'en citer quelques uns.

Dans le domaine de la Chimie, le **Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique** (LCMT) est spécialisé en synthèse organique fine, radiochimie, chimie et physicochimie de macromolécules. 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 amont 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.

Le Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) est un laboratoire de recherche au cœur de notre problématique dont les travaux portent sur la chimie de synthèse vouée à la conception structurale et à la synthèse de molécules nouvelles à visée thérapeutique. Au-delà de la conception et de la synthèse de molécules nouvelles, le CERMN a créé une chimiothèque de molécules potentiellement actives, considérée comme l'une des plus riches parmi celles constituées dans les laboratoires universitaires français et européens. La valorisation est au cœur de l'activité du CERMN, le plus gros contributeur de contrats de recherche avec l'industrie au sein de l'Université de Caen, a développé depuis 2000 en son sein un Laboratoire Mixte de Recherche (LMR)¹⁵ en partenariat avec les Laboratoires SERVIER¹⁶ et qui a pour objectif de répondre de manière souple et

¹⁴ Le chapitre consacré à la recherche dans la deuxième partie du rapport présente de manière détaillée l'ensemble des équipes auditionnées.

¹⁵ 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.

¹⁶ Deuxième groupe pharmaceutique français au niveau mondial.

réactive aux besoins de recherche de l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, deux entreprises innovantes ont à ce jour essayé des travaux du CERMN.

La Basse-Normandie se distingue tout particulièrement par son potentiel de recherche dans le domaine biomédical qui fédère aujourd'hui, via l'Institut Fédératif de Recherche (IFR) ICORE - Interactions Cellules-Organismes-Environnement, des laboratoires et des plateaux techniques performants. 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. Citons ainsi le **Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer** (GRECAN) dont deux axes de recherche concernent la filière pharmaceutique, à savoir *Biologie et thérapies innovantes des cancers localement agressifs* et *Histo-imagerie quantitative*. Le GRECAN développe actuellement un concept thérapeutique innovant basé sur l'utilisation de la stratégie "ARN interférence"¹⁷ aux résultats très prometteurs. Actuellement au stade de la recherche des effets sur l'animal, la recherche préclinique et la recherche clinique intégrant une approche biologique forte constituent, à moyen terme, un enjeu majeur avec la perspective de la mise sur le marché de cette thérapie. Parallèlement, de nouveaux outils dédiés à l'acquisition et à l'analyse d'images histologiques, développés en lien étroit avec des industries régionales du domaine de l'imagerie et de l'optique (ADCIS, ELDIM...) trouvent leur application dans le domaine du diagnostic et de l'évaluation thérapeutique.

Dans le domaine de l'imagerie et des neurosciences, la **plate-forme d'imagerie CYCERON** et ses équipes de recherche associées intègrent une forte composante pharmacologique. L'une d'entre elles, dénommée *Neuropharmacologie Fonctionnelle*, est même 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 recherche pour son propre compte ou celui de grands laboratoires mondiaux sur des gaz inertes aux propriétés pharmacologiques découvertes en 1998 et qui laisse 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". Par ailleurs, la mise en œuvre de techniques de pointe en imagerie cellulaire et l'expérimentation chez le petit animal font de la plate-forme CYCERON un outil au rôle potentiellement non négligeable dans la chaîne du médicament. A cet égard, des équipes de CYCERON portent actuellement des projets sur des développements en matière de recherche clinique.

Les travaux d'autres équipes ont également des objectifs thérapeutiques valorisables comme l'équipe de recherche **Matrice Extracellulaire et Pathologie** qui travaille sur la réparation tissulaire ou cartilagineuse. D'autres laboratoires universitaires, notamment dans le domaine biomédical, interviennent peu ou prou dans la filière pharmaceutique ou vétérinaire comme l'étude de la mémoire, l'immunologie, la virologie, l'épidémiologie... Des travaux de recherche dans le domaine alimentaire portent également sur les potentialités probiotiques de micro-organismes (principalement dans le domaine laitier) comme ceux du laboratoire de Microbiologie Alimentaire (LMA) de l'Université de Caen.

¹⁷ L'ARN interférence désigne un acide ribonucléique simple ou double brin, qui interfère avec un ARN messager spécifique afin de chimiosensibiliser les cellules tumorales (cf. rapport d'information).

Enfin, il convient de souligner les recherches conduites en Basse-Normandie dans le domaine de la santé équine qui font déjà l'objet de valorisations industrielles avec des entreprises toutefois extérieures à la région. Elles concernent d'une part l'épidémiologie et l'épidémiosurveillance des maladies équines majeures ou émergentes et d'autre part 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 en œuvre d'outils de prophylaxie médicale (vaccins). Ces travaux dans le domaine vétérinaire équin qui impliquent des laboratoires de l'Université de Caen, le laboratoire AFSSA d'études et de recherches en pathologie équine de Dozulé et le Laboratoire Départemental Frank DUNCOMBE constituent d'ailleurs un axe du pôle de compétitivité cheval. Des travaux ont notamment abouti au développement d'un premier prototype de vaccin contre la rhodococcose pour lequel les premiers tests conduits en région ont été très prometteurs¹⁸.

- *Les perspectives de développement en matière de recherche clinique 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. 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 François 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.

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. Conséquence de ce partenariat original, le Centre de Recherche Clinique (CRC) a ouvert durant l'été 2007 avec 10 lits de pharmacologie clinique au CHU sur la base d'une plate-forme commune pour des essais de phases

¹⁸ Les phases de recherche clinique sont conduites aux Pays-Bas, celles-ci ne pouvant être menées en Basse-Normandie. Par la suite, la décision de poursuivre ou non la voie vers une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin sera ou non retenue.

précoces de phase 1 et de phase 2. 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 complémentarité des compétences, cette collaboration représentant, selon ses promoteurs, une première en France.

- *Les formations en lien direct avec la filière pharmaceutique*

Concernant l'enseignement supérieur, l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Caen forme les docteurs en pharmacie mais propose également d'autres cursus via notamment le département de formation continue et professionnelle. Par sa taille, l'UFR se classe dans la moyenne des facultés de pharmacie françaises. En 2006-2007, elle accueillait 885 étudiants dont 45 % en premier cycle, 22 % en second cycle et 26 % en troisième cycle, les 7 % restant concernant les formations complémentaires et continues dispensées par l'UFR. La formation de docteurs en pharmacie est rigoureusement encadrée. La première année se focalise sur la préparation au concours de pharmacie. La réussite à l'épreuve est régie par le dispositif du Numerus Clausus¹⁹ (90 places en 2006) qui permet aux étudiants reçus de poursuivre leur formation en deuxième année.

Il existe quatre filières de formation. La **filière officinale** représente plus de 55 % des effectifs de quatrième année du fait de son image attractive auprès des étudiants. Le deuxième parcours des étudiants est celui de l'**internat**²⁰ (36 %) pour lequel l'UFR de sciences pharmaceutiques de Caen se distingue puisqu'elle a obtenu en 2006 le meilleur taux d'admission au concours d'internat au niveau national. La **filière industrielle** insuffisamment attractive aux yeux des étudiants (6 %) 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 et bénéficie d'une bonne insertion professionnelle en raison de la pénurie de pharmaciens industriels. Enfin, 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. Dans le cadre des formations, le CERMN et le GRECAN sont particulièrement sollicités, étant les deux équipes de recherche rattachées à cette UFR.

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

En matière d'enseignement supérieur, certains départements d'IUT dispensent des formations en lien avec la filière à l'instar du DUT "Génie Chimique - Génie des

¹⁹ 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.

²⁰ L'interne en pharmacie est en fait un praticien en formation.

Procédés" ou encore du DUT "Génie biologique" voire certaines sections de technicien supérieur notamment en biochimie et biologie. On relèvera que le département "Génie Chimique - Génie des Procédés" de l'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 "Procédés et Technologies Pharmaceutiques". 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 phytothérapie et de la cosmétologie. Cette formation unique en Normandie se démarquerait des autres licences professionnelles existantes, davantage axées sur la chimie fine et analytique.

Citons également la formation au Brevet Professionnel (BP) de Préparateur en Pharmacie (niveau IV) dispensée en région par deux organismes : le Centre Interprofessionnel de Formation d'Apprentis du Calvados (CIFAC) et le Cours de Préparateurs en Pharmacie (C2P) à Iffs financé par l'OPCA des professions libérales. Cette formation se prépare désormais en 2 ans après le niveau baccalauréat. La formation débutait auparavant par un CAP d'Employé en Pharmacie (2 ans), se poursuivait par une année de mention complémentaire de mise à niveau puis par deux ans de BP de Préparateurs en Pharmacie.

<p style="text-align: center;">Propositions pour le développement en Basse-Normandie d'une filière pharmaceutique compétitive et innovante</p>

La présentation du secteur pharmaceutique en Basse-Normandie a révélé de forts potentiels en termes de production industrielle, de recherche publique, d'innovations et de formations. Malgré cela, les différents protagonistes de la filière entretiennent peu de relations entre eux. L'objectif est ainsi de développer une filière reconnue en région ou au niveau interrégional.

1. Encourager la valorisation industrielle et l'essaimage de la recherche bas-normande dans le domaine biomédical et notamment pharmaceutique

Du fait de l'absence de centres de R&D au sein des entreprises bas-normandes, il existe peu de relations entre la recherche publique et l'industrie pharmaceutique et ses activités connexes en région. Les quelques collaborations concernent essentiellement des prestations de service à même de répondre à des besoins immédiats. Aussi, les partenariats de recherche concernent uniquement des entreprises pharmaceutiques ou cosmétiques extérieures à la région. Bien que cet état de fait n'autorise pas une véritable filière intégrée en Basse-Normandie, les contrats de recherche avec de grandes entreprises du médicament - dont certaines sont localisées à l'étranger - révèlent une recherche bas-normande performante et identifiée comme telle au niveau national voire international. Son caractère pluridisciplinaire représente un atout en associant des chercheurs appartenant à des disciplines variées comme la chimie, la biologie, les neurosciences, l'épidémiologie, l'imagerie, la maîtrise d'ambiance... La politique de soutiens de la Région, de l'Etat et

de l'Europe en faveur des équipements de recherche, a contribué à l'émergence d'outils scientifiques et techniques de pointe dont la performance est ainsi reconnue.

Au sein de certaines équipes de recherches, le partenariat industriel et la valorisation occupent une place importante. Par exemple, depuis sa création, le CERMN a déposé près de 50 brevets sur des molécules nouvelles dont certaines pourraient aboutir à des solutions thérapeutiques. Concernant le Laboratoire Mixte de Recherche, le groupe SERVIER reconnaît l'intérêt de cette collaboration du fait des fortes compétences et de la créativité du CERMN. De ce fait, il apparaît opportun de soutenir et conforter cet équipement potentiellement stratégique et se tenir en veille au regard de ses développements futurs.

Egalement, le CERMN porte actuellement pour le compte de la chimiothèque nationale le projet de création d'une chimiothèque européenne, projet soutenu par le CNRS. L'objectif est de pouvoir déposer dans le cadre du 7^{ème} Plan Cadre de Recherche et Développement (PCRD) européen un dossier de candidature dans le courant de l'année 2008. Tous les contacts pris à Bruxelles sont très encourageants et l'appui notamment du Conseil Régional serait opportun dans le cadre du montage de ce projet.

Par ailleurs, au sein du GRECAN, parallèlement aux partenariats actifs établis par l'équipe d'histo-imagerie quantitative avec les industriels de l'imagerie, des travaux de recherche innovants menés autour de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la lutte contre certains types de cancers au sombre pronostic sont porteurs d'espoirs et laissent augurer une prochaine valorisation en la matière. Les travaux autour de l'ARN interférence (siRNA) à visée thérapeutique associent déjà des collaborations avec deux entreprises de biotechnologies. Le laboratoire a déposé un brevet international en 2006, et, dans ce cadre, est soutenu par OSEO dans la démarche de valorisation et de recherche d'un partenariat industriel, qui a été confiée à un cabinet spécialisé.

Il convient de citer également les équipes rattachées à la plate-forme CYCERON dont certaines ont des partenariats étroits avec des entreprises pharmaceutiques à l'instar de l'équipe de "Neuropharmacologie Fonctionnelle" qui, rappelons-le, est 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, le laboratoire pharmaceutique contribue au fonctionnement de l'équipe via le financement de trois salariés et de la majorité des équipements du laboratoire.

D'autres équipes universitaires présentées dans le rapport d'information entretiennent des relations avec l'industrie ou ont les potentiels scientifiques et techniques pour valoriser leurs travaux.

De ce fait, le CESR croit à l'intérêt de renforcer voire de susciter des rencontres régulières entre les laboratoires et les entreprises du secteur pharmaceutique - même si celles présentes en région sont exclusivement dédiées à la production - dans une démarche d'intelligence économique. Des personnes compétentes pourraient notamment permettre d'intensifier et de pérenniser le lien entre les différents acteurs.

Plus globalement, conformément à son rôle d'animation des filières et à ses actions en faveur des coopérations entre recherche et industrie, le CESR appelle de ses vœux une mobilisation de la Mission Régionale pour l'Innovation et l'Action de Développement Economique (MIRIADE) dans ce secteur.

- *De la pluridisciplinarité au développement des convergences*

D'autres recherches innovantes menées à l'interface entre disciplines, même éloignées, apparaissent sources de développements et d'innovation. Citons ainsi à titre d'exemple une recherche menée en 2003 dans le cadre d'une bourse post-doctorale financée par la Région au sein du LCMT en lien avec le Laboratoire d'Ecophysiologie Végétale & Agronomie qui a abouti à la mise au point de nanoparticules à base de fructanes capables d'encapsuler des médicaments tels que ceux utilisés dans la thérapie de l'ischémie cérébrale. Ces travaux de recherche, uniques au niveau national, mériteraient d'être approfondis sur le plan scientifique en lien avec les compétences du CERMN autour de la vectorisation des médicaments (galénique) et le secteur industriel pharmaceutique afin de valider d'éventuelles perspectives économiques dans ce domaine.

Dans le même esprit, le Laboratoire de Biologie et Biotechnologies Marines de l'Université de Caen possède la plus grande collection d'Europe de microalgues ouverte aux collaborations, Algobank. Valorisée essentiellement dans le cadre des activités conchylicoles, celle-ci pourrait également être mise à profit dans le domaine de la santé et de la cosmétique, comme le révèlent les contacts déjà pris avec de grands groupes de ce secteur. L'étude des ressources naturelles de la mer et notamment des algues ouvre des perspectives prometteuses mais nécessiterait des moyens de criblage de molécules à portée notamment thérapeutique qui pourraient en être issues. Des contacts avec le CERMN ont déjà eu lieu et pourraient être là encore approfondis dans les prochaines années.

De la même manière, la convergence entre les compétences industrielles dans le domaine de la micro-électronique et le secteur biomédical pourrait permettre de développer en Basse-Normandie des nanotechnologies au service de la santé. Tel est l'esprit du projet Tempill porté par NXP à Caen, 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. L'intérêt médical de cette technologie innovante est réel, notamment dans les phases pré-opératoires, sous anesthésie et post-opératoires. Ce concept qui repose sur des techniques de transmission de données par télémétrie (en l'occurrence ici la température) pourrait initier d'autres applications en gastro-entérologie, dans le domaine du sport et fitness et dans le domaine vétérinaire en lien notamment avec les travaux autour de la santé équine en Basse-Normandie. Le développement de cette capsule sur le site de Caen pourrait donner lieu à un essaimage industriel. A plus longue échéance, la mise au point de capsules électroniques capables de délivrer des doses adaptées de médicaments à l'endroit opportun dans le corps humain serait d'un grand intérêt dans le cadre de certaines pathologies et notamment certains cancers. On évoque également la mise au point de "nano-bombes" pouvant délivrer, à l'endroit opportun, des principes actifs anticancéreux par exemple. Ces aspects sont à relier aux

compétences bas-normandes (au CERMN) qui se développent en galénique²¹ et dont des recherches assez innovantes portent sur les nouvelles thérapies via notamment les nanoparticules. Ces travaux, conduits en collaboration avec le GRECAN, concernent la recherche de vecteurs de principes actifs.

Le CESR insiste ainsi sur l'intérêt de rapprocher différentes disciplines scientifiques dans une logique de convergence. La pluridisciplinarité est à la base même de nouveaux programmes de recherche voire de la constitution de nouvelles équipes, à l'instar du futur Groupe Mémoire et Plasticité Comportementale concerné par des projets de valorisation dans le domaine pharmacologique. Toutefois, sur ce point, le CESR attire l'attention sur les difficultés d'hébergement de cette équipe sur le site Becquerel où il apparaît pourtant crucial de rassembler les moyens pour constituer un pôle de recherche et de formations supérieures dédié à la pharmacie.

Le mouvement de rapprochement des compétences est conforme à la volonté affichée au niveau régional de fédérer les équipes de recherche en développant, parallèlement, 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...).

Enfin, un autre point soulevé par les équipes de recherche a trait à l'accès aux banques de données documentaires et encyclopédiques mondiales concernant les quelque 19 millions de molécules connues, informations aujourd'hui en ligne qui représentent un enjeu majeur pour rester au fait des connaissances pointues dans ce domaine. Mais les équipes universitaires ne sont pas toujours en mesure de supporter le coût relativement élevé²² des abonnements pour accéder à ces informations. La recherche caennaise est bien positionnée en la matière mais l'accès à d'autres bases documentaires mériterait d'être étudié et accompagné par les financeurs institutionnels²³ pour rattraper un retard par rapport aux équipes étrangères.

- *Les perspectives d'avenir en matière de recherche clinique*

Les récents développements autour de la recherche clinique en région et notamment la création au CHU de Caen d'une unité en partenariat avec l'entreprise Therapharm ouvrent des perspectives nouvelles en complétant la chaîne du médicament. Pour le CESR, l'avenir de la recherche clinique en Basse-Normandie passe par ce type de partenariat qu'il conviendrait d'élargir aux autres établissements concernés et notamment au Centre de Lutte contre le Cancer François BACLESSE

²¹ Discipline qui rassemble la préparation, la conservation et la présentation médicamenteuse la plus adaptée au traitement thérapeutique.

²² 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.

²³ Les dotations de l'Etat ne suivent pas l'augmentation importante des abonnements à ces bases de données ou revues internationales.

qui dispose déjà d'une unité spécialisée de recherche clinique dotée récemment d'une structure dédiée aux essais cliniques de phase précoce.

De même, dans ce domaine, il serait opportun de développer des partenariats avec les laboratoires universitaires et les plateaux techniques comme ceux de la plate-forme CYCERON dont les outils d'imagerie de pointe à l'instar de la caméra PET Scan (tomographie par émission de positons), pourraient être utilisés. Cette démarche pourrait également associer des compétences développées en la matière en Haute-Normandie (Centre d'Investigation Clinique du CHU de Rouen et Centre International de Toxicologie²⁴ localisée sur le BioNormandie Parc près d'Evreux).

- *L'accompagnement à la démarche de protection et de valorisation industrielles*

Par manque de temps, de moyens notamment en personnels, d'appuis et de conseils, les équipes sont souvent démunies à la fois pour protéger leurs découvertes et prospecter des entreprises potentiellement partenaires. Les obstacles sont nombreux d'autant que le domaine de la recherche pharmaceutique est probablement celui où la problématique de la propriété intellectuelle est 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).... Les laboratoires universitaires apparaissent insuffisamment armés en outils juridiques et appuis financiers pour protéger, et de là, valoriser leurs découvertes.

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 convient d'accompagner son développement d'une véritable stratégie de valorisation.

Pour le CESR, 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.

²⁴ Le CIT à Evreux est l'une des deux entreprises leaders en France dans le domaine des tests pré-cliniques (procédure très encadrée en amont des tests chez l'homme). Elle dispose d'unités animales et de laboratoires équipés de techniques de pointe ainsi que des spécialistes compétents.

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.

La difficulté de financement et de soutiens au dépôt et à l'entretien de brevets se pose de manière cruciale. Entre la prise de brevet et la valorisation, il manque, selon les responsables de laboratoires, certains chaînons en Basse-Normandie et notamment une structure publique ou des dispositifs spécifiques qui pourraient accompagner les équipes de recherche aux démarches de protection des inventions et de dépôts de brevet. L'installation d'une antenne de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) en Basse-Normandie s'inscrit dans cette perspective.

Ainsi, l'Université de Caen est actuellement confrontée à la difficulté de soutenir financièrement un brevet "orphelin"²⁵ qui concerne une molécule aux propriétés anti-cancéreuses faute principalement de disposer d'un fonds dévolu à cet effet. Le CESR attire l'attention sur l'intérêt d'étudier au niveau régional un dispositif d'accompagnement, des laboratoires de recherche dans les phases de protection et d'aide à la valorisation.

- *Amplifier l'accompagnement à la création de start-up*

Bien que le partenariat avec une entreprise du secteur pharmaceutique et activités connexes représente souvent la solution la plus adaptée, les chercheurs ou enseignants-chercheurs²⁶ bas-normands qui souhaitent valoriser leur découverte sont amenés à créer leur entreprise. La valorisation repose sur une chaîne complexe qui débute dès le repérage des projets et qui intègre de nombreux acteurs. Certains dispositifs soutenus par l'Etat et la Région apportent un appui efficace à la création de start up [Normandie Incubation, Normandie Capital-Investissement-Gestion, "Etape de pré-Incubation et d'Innovation" (EP2I)²⁷ ...] En termes de valorisation et d'implantation de nouvelles activités, une politique visant à développer les dispositifs en aval apparaît fondamentale. Toutefois, au sortir de Normandie Incubation, les jeunes pousses rencontrent souvent des difficultés à trouver des locaux adaptés à leurs activités surtout dans des domaines qui exigent des équipements spécifiques ou des locaux qui répondent à des normes particulières (laboratoires de chimie-biologie par exemple). Pour certains acteurs, il manque en Basse-Normandie des dispositions favorisant l'installation durable des start-up en soulageant et en désengorgeant les laboratoires universitaires dont elles sont issues. Faute de disposer de telles offres, la région se priverait ainsi de projets de valorisation du potentiel de recherche dans les domaines des biotechnologies et de la santé.

Dans ce cadre, en complémentarité des initiatives de zones d'activités innovantes autour des biotechnologies et de la santé dans les régions voisines

²⁵ Faute d'avoir à ce jour développé un candidat médicament, SERVIER souhaite rétrocéder à l'Université un brevet obtenu dans le cadre de travaux au CERMN afin qu'elle puisse l'exploiter.

²⁶ Les avancées des derniers textes de lois sur l'innovation et la recherche ont permis d'intégrer la valorisation parmi les critères d'avancement de carrière des chercheurs statutaires. La loi sur l'innovation et la recherche de 1999, aménagée sur certains points par la loi d'orientation et de programmation de la recherche de 2006, a facilité la participation des personnels de recherche à la création d'entreprises et aux activités de R&D des entreprises existantes mais ce mouvement est resté marginal.

²⁷ Géré par le Conseil Régional et soutenue par l'Etat et le FEDER, EP2I permet de faire mûrir un projet. Dès que les projets émergent, une sélection puis un plan d'incubation sont prévus.

(notamment le BioNormandieparc près d'Evreux en Haute-Normandie) et du fait des compétences bas-normandes dans le domaine biomédical et de la présence d'équipements performants, il existe, selon le CESR, une réelle opportunité de développer, à proximité du plateau hospitalier caennais et des campus, un centre d'innovation technologique intégrant une plate-forme d'équipements et de services mutualisés qui pourrait accueillir des jeunes pousses dans ce secteur. Dans le même ordre d'idées, la détection et l'accompagnement des projets d'essaimage passe par l'enjeu de la mutualisation des structures de valorisation des établissements d'enseignement supérieur et de recherche en Basse-Normandie.

2. Affirmer l'adéquation entre l'offre de formation et les besoins des entreprises

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, à moyen terme, de salariés issus de la génération du baby-boom. Selon le LEEM²⁸, 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. La situation en Basse-Normandie est d'ailleurs conforme à cette tendance nationale.

Si l'enquête réalisée par le CESR a révélé que la majorité des entreprises industrielle de la filière au sens large ne rencontrait pas de difficultés de recrutement, certains fabricants de médicaments ont fait part de leurs problèmes particuliers à recruter des pharmaciens industriels. Pour le CESR, il convient de davantage valoriser la filière "industrie" des études de Docteur en Pharmacie qui attire moins les jeunes. Il estime pour ce faire importante la tenue des rencontres et autres journées d'information organisées par l'UFR de Sciences Pharmaceutiques en présence de responsables industriels.

Afin de parfaire le caractère pluridisciplinaire de leur formation, il serait souhaitable, qu'outre les laboratoires rattachés à l'UFR de sciences pharmaceutiques (CERMN et GRECAN), les étudiants en pharmacie puissent effectuer également des stages à finalité recherche notamment en région au sein d'autres structures d'enseignement et de recherche publiques comme l'ENSICAEN, CYCERON... voire de R&D privée (comme NXP Caen). Ces échanges faciliteraient l'ouverture vers d'autres disciplines et thématiques porteuses (imagerie, nanotechnologies...).

La filière pharmaceutique en internat, pour laquelle l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Caen se distingue, ouvre également des perspectives de carrières en associant une formation hospitalière de 3^{ème} cycle et des recherches entrant dans le cadre de thèses d'université qui peuvent mener à des débouchés dans l'industrie pharmaceutique ou le milieu hospitalier. Dans ce cadre, les formations aux protocoles de recherche clinique, domaine actuellement en développement en Basse-Normandie, intéressent à la fois les milieux hospitaliers et les entreprises prestataires de tests cliniques. Ces aspects montrent la nécessité de

²⁸ Etude prospective sur les métiers et l'emploi dans les entreprises du médicament dans les 5 à 10 ans - LEEM - Réédition 2005, éditions Synthèse.

diversifier les filières de formations supérieures en pharmacie au-delà de la filière "officine".

Pour des niveaux de qualifications intermédiaires, la plupart des entreprises ne rencontrent pas de difficultés majeures de recrutement au niveau local dans la mesure où les dispositifs de formation de niveau DUT ou BTS dans le domaine de la production industrielle et maintenance répondent peu ou prou 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 de médicaments. Certaines entreprises bas-normandes de la pharmacie estiment qu'il serait judicieux d'étudier l'opportunité de développer en région (ou en inter-région) une formation d'agent de production en pharmacie industrielle.

Par ailleurs, le CESR apporte son appui au projet de licence professionnelle "Procédés et Technologies Pharmaceutiques" porté par le département "Génie Chimique - Génie des Procédés" de l'Institut Universitaire Technologique (IUT) de Caen, fruit d'un partenariat multipartite entre les établissements d'enseignement supérieur concernés et des acteurs professionnels de la filière pharmaceutique régionale et nationale et dont l'ouverture est programmée pour la rentrée 2008-2009.

3. Les perspectives prometteuses du renforcement des coopérations interrégionales

Dans la filière pharmaceutique, l'approche interrégionale apparaît incontournable via notamment la coopération avec la Haute-Normandie²⁹ en raison de son fort potentiel dans ce secteur localisé notamment dans la Vallée de la Seine et autour d'Evreux ainsi que des coopérations universitaires existant de longue date dans les domaines de la biologie et de la chimie.

- *La nécessité de développer des synergies autour d'une interprofession réactive*

En raison de l'isolement des acteurs bas-normands, la problématique de l'interprofession apparaît centrale. Il faut signaler malgré tout l'existence d'une structure interprofessionnelle au niveau normand : l'Association Régionale Normande de l'Industrie Pharmaceutique (ARNIP). Néanmoins, cette dernière éprouve de véritables difficultés à fédérer les acteurs de l'industrie pharmaceutique et donc peine à jouer pleinement son rôle. Pour le CESR, il paraît crucial de fédérer les entreprises pharmaceutiques pour permettre, à l'instar des groupements interprofessionnels existants dans les autres régions à fort potentiel pharmaceutique (Rhône-Alpes, région Centre, Languedoc Roussillon ou encore Midi-Pyrénées) de mener des actions communes, notamment en ce qui concerne la mise en œuvre de filières de formation de l'enseignement professionnel. Le CESR relaie sur ce point un souhait du LEEM de voir relancée en Normandie la démarche visant à la conclusion de contrats d'objectifs permettant un développement coordonné des différentes voies de formations professionnelles initiale et continue dans ce secteur d'activités en lien avec les deux Régions et les entreprises du secteur.

²⁹ Quatrième région pharmaceutique française, derrière l'Île de France, le Centre et Rhône-Alpes.

Les industriels bas-normands de la filière pharmaceutique et ses activités connexes ont exprimé un réel besoin de synergies. Ils aspirent également à donner davantage de cohérence et de lisibilité à la filière. Certaines entreprises et notamment les PME du secteur souhaiteraient un appui en termes de communication, de participations à des salons voire de moyens mutualisés pour prospecter des marchés à l'export.

Au plan général, le CESR insiste sur la nécessité d'offrir aux entreprises du secteur pharmaceutique les conditions optimales pour maintenir et développer leurs activités en Basse-Normandie et être ainsi compétitives sur l'échiquier européen.

Enfin, le CESR croit à l'intérêt d'associer ces entreprises du médicament dans la vie régionale en les impliquant notamment dans des actions publiques de sensibilisation à la santé voire de dépistage de maladies (à l'exemple de l'opération Mathilde de dépistage du cancer du sein).

- *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 établissements universitaires normands dans le domaine de la chimie organique et de la biologie aboutissant à la participation à des réseaux de recherche interrégionaux (exclusifs aux deux régions ou en associant d'autres) et à la création d'une école doctorale normande. Ainsi, le Pôle Universitaire Normand de Chimie Organique fine (PUNCH ORGA) aujourd'hui Centre de Recherche Universitaire Normand de Chimie Organique (CRUNCH ORGA) structure et fédère les collaborations scientifiques impliquant une centaine de chercheurs et enseignants-chercheurs dans le domaine concerné. Parmi les nouveaux objectifs qu'il s'est fixé, le réseau entend notamment à la fois sédentariser de jeunes équipes, favoriser l'accueil des chercheurs confirmés extérieurs à la Normandie, développer la formation par la recherche et augmenter les synergies avec les entreprises régionales. Certaines thématiques du nouveau projet scientifique du réseau apparaissent en lien direct avec la filière pharmaceutique comme la chimie pour le vivant et principalement l'aide au diagnostic (imagerie médicale ou cellulaire) ou la recherche de nouveaux médicaments (cancer, maladies neurodégénératives, virus...). Parallèlement, il est prévu la consolidation de la banque de données moléculaires normande via notamment la chimiothèque du CERMN.

Un autre objectif prévoit le développement de l'animation et de la mise en œuvre de manifestations d'envergures interrégionales et internationales à l'instar de forums et séminaires thématiques, colloques et la mise en place de formations intégrant notamment le développement de la procédure "chercheurs invités". Sur ce point, le CESR encourage le développement des initiatives visant à accroître le rayonnement et l'attractivité de la recherche normande comme la promotion des manifestations scientifiques dans le domaine biomédical et notamment pharmaceutique ouverts aux entreprises de ce secteur.

De même, le recours aux dispositifs d'accueil de chercheurs extérieurs à la région ou permettant le retour de chercheurs normands expatriés apparaît également bénéfique à l'essor et au rayonnement scientifique de la région. Les Chaires

d'Excellence et les nouvelles allocations post-doctorales mises en œuvre par le Conseil Régional doivent répondre à cet objectif.

Par ailleurs, le CESR appuie le projet de création d'un Institut Normand de Chimie Moléculaire, Médicinale et Macromoléculaire (INC3M) dont l'objectif est de 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 développer des projets fédératifs et de répondre aux appels à projets aux niveaux national et européen (Agence Nationale de la Recherche, Europe...). Les objectifs économiques ambitionnent dans ce cadre de développer une attractivité renforcée vis-à-vis des industriels tout en optimisant la mutualisation des moyens en équipements et en personnels.

Cette approche pluridisciplinaire représente un atout majeur dans la valorisation des travaux menés et le développement des coopérations avec le monde industriel. Toutefois, à l'heure où le rapprochement de la chimie et de la biologie apparaît opportun à conforter sur le plan de la formation et de la recherche du fait de l'essor des biotechnologies, le CESR regrette la scission envisagée de l'actuelle Ecole Doctorale Normande en Chimie-Biologie en deux écoles normandes distinctes pour chacune de ces disciplines.

- *Le projet de pôle de compétitivité normand GALIMMED*

Développé et porté par l'association haut-normande Technopole CBS (Chimie-Biologie-Santé), la candidature pour un pôle de compétitivité normand **GALIMMED** (pour **GAL**énique, **IM**agerie, **MED**icaments) "Monitoring et systèmes de délivrance des agents thérapeutiques" a été déposée en décembre 2006 au niveau national. Comportant une trentaine de partenaires associés³⁰, il a pour ambition à la fois de rassembler toutes les compétences et savoir-faire dans ces trois domaines et d'accéder à une reconnaissance nationale et européenne. 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. Le maillage original des compétences en imagerie et en galénique en Basse et en Haute-Normandie constitue la valeur ajoutée de GALIMMED ainsi que sa différenciation par rapport aux autres pôles de compétitivité labellisés dans le domaine de la santé. Une dizaine de projets de recherche du pôle vont de la synthèse de molécules à l'imagerie moléculaire et impliquent bon nombre de laboratoires bas-normands.

Bien que le Comité interministériel d'Aménagement et de Compétitivité des Territoires (CIACT) du 5 juillet 2007 n'ait pas donné suite à la demande de labellisation de GALIMMED au titre de pôle de compétitivité, le CESR encourage la

³⁰ 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.

poursuite et l'affirmation de ce projet collaboratif dans la mesure où la thématique originale de GALIMMED apparaît cohérente aussi bien avec les compétences de chacune des deux régions dans le domaine du médicament qu'avec les préoccupations actuelles du secteur pharmaceutique³¹. Il souhaite dans ce cadre que le Conseil Régional de Basse-Normandie poursuive son soutien à ce projet de pôle comme il l'a déjà fait à l'occasion du budget primitif pour 2007. Le CESR propose que parallèlement puisse être envisagée une étude de collaborations avec l'association PôlePharma localisée à Dreux et qui a pour vocation de fédérer et d'assurer la promotion du pôle pharmaceutique d'Eure-et-Loir voire du pôle de compétitivité Cosmétic Valley en région Centre.

En conclusion, dans le domaine du secteur pharmaceutique et de ses activités connexes, la Basse-Normandie possède un potentiel non négligeable sur le plan économique du fait de la présence de nombreux établissements de production sur son territoire. Parallèlement, les laboratoires de recherche universitaire ont développé des compétences pointues dans le domaine biomédical qui rayonnent au-delà des frontières régionales voire nationales comme en témoignent les nombreuses collaborations existantes.

Malgré ces atouts, la notion de "filière" n'existe pas vraiment en Basse-Normandie et la valorisation de la recherche qui a certes des retombées sur l'activité des laboratoires ne profite pas suffisamment à l'économie régionale. Tout l'enjeu réside dans l'émergence d'un contexte collaboratif à même de générer des activités localement. Aussi, le CESR croit à l'intérêt d'impliquer davantage l'ensemble des acteurs de ce secteur dans une logique de synergies.

Le soutien à la valorisation industrielle et à l'essaimage de la recherche publique apparaît également un objectif majeur.

Le contexte interrégional est dans ce cadre une réalité du fait des collaborations universitaires anciennes dans les domaines de la chimie et de la biologie qu'il conviendrait de pérenniser et conforter. Il pourrait aussi s'affirmer demain avec la constitution et l'affirmation d'un pôle scientifique et technologique reconnu au niveau national en partenariat étroit avec les industriels de ce secteur

Le Président,

Maurice DROULIN

³¹ GALIMMED entend répondre à l'une des problématiques actuelles du secteur pharmaceutique qui est relative au raccourcissement de la durée de la R&D. 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.