

La génomique à l'épreuve du marché boursier : faut-il avoir peur des sociétés de biotechnologie génétique ?

Philippe Froguel, Catherine Smadja

L'industrie pharmaceutique est entrée dans une crise durable, qui va conduire à la disparition d'un grand nombre d'entreprises moyennes de ce secteur très morcelé (le numéro un, le géant Glaxo-Wellcome, pèse moins de 5 % du marché mondial). Avec l'entrée dans le domaine public des molécules qui ont fait la fortune des laboratoires (comme les anti-ulcéreux), le marché américain est constitué à 75 % par la vente de médicaments génériques qui procurent des marges bien plus faibles. En outre, avec des modalités différentes, tous les pays restreignent les dépenses de santé : limitation de l'expansion du marché, établissement d'un lien inversement proportionnel entre prix de vente et quantités vendues, baisse régulière des tarifs (tous les deux ans au Japon)... Ces perspectives maussades sont encore assombries par l'incapacité de produire des médicaments innovants, malgré des investissements colossaux. Les compagnies pharmaceutiques mondiales dépensent en effet chaque année des sommes astronomiques en recherche et développement – 400 milliards de dollars – pour ne mettre sur le marché qu'une ou deux molécules innovantes. Faiblesse des résultats, inflation des coûts de développement due à la rigueur croissante des procédures d'enregistrement : chaque nouveau médicament revient au moins à 300 millions de dollars. De plus en plus, la rentabilisation d'une molé-

cule nécessite que certaines étapes coûteuses de son développement soient financées par des capitaux externes : il pourra s'agir de fonds publics ou de financements provenant d'autres compagnies, de capital-risque notamment. Le prix de vente des médicaments et l'avenir de la recherche seront évidemment très différents dans l'un et l'autre cas.

Dans le passé, la recherche publique a joué un rôle moteur dans les progrès de la médecine, et donc indirectement dans l'essor de l'industrie pharmaceutique. On attribue généralement le leadership américain dans la recherche médicale à l'initiative folle du président Richard Nixon pour « éradiquer le cancer à la fin des années 1980 », qui a permis d'injecter des sommes considérables et a abouti, non pas à vaincre le cancer, mais à asseoir les bases de la biologie moléculaire. Plus récemment, la génétique médicale a largement profité de l'expérience de laboratoires parapublics comme le Généthron, qui ont accumulé les succès majeurs. Il fut ainsi démontré que la concentration des moyens dans quelques centres d'excellence aboutissait à des résultats bien supérieurs au « saupoudrage » traditionnel des crédits publics vers une multitude de projets mal coordonnés.

Face à la baisse des financements publics, et à la versatilité prévisible des responsables d'associations, les scientifiques à l'origine de ces *Human Genome Centers* ont rapide-

ment acquis la conviction que la pérennité de leur œuvre passait par la création de structures privées dédiées à la génétique. Leur succès foudroyant est venu de l'engouement soudain des sociétés pharmaceutiques pour la génomique, et d'une confiance surprenante du marché boursier américain envers ces « mutants » de la biotechnologie, qui ne produisent en général rien, ne vendent rien, mais promettent des bénéfices aussi substantiels que virtuels grâce aux portefeuilles de brevets nouveaux qu'ils espèrent constituer.

Les start up

La nouveauté est la constitution d'une myriade d'entreprises de recherche fondamentale, qui reposent sur un simple credo : la génétique va permettre de trouver les médicaments de demain – et sur l'utilisation judicieuse d'une méthodologie souvent entièrement publique. Le succès de ces *start up** dépend donc étroitement du savoir-faire de scientifiques prestigieux, qui non seulement parrainent le projet, mais de plus s'investissent totalement pour le vendre auprès des investisseurs, des clients potentiels, et pour le développer. A partir d'une mise

* Compagnie privée émergente, à l'étape de la constitution de son capital, le plus souvent sur la base du « capital-risque ». Elle peut aussi en être à son second tour de capitalisation et être cotée en bourse.

initiale d'environ 5 à 8 millions de dollars venant des *venture-capitalists* internationaux, ces sociétés de génomique – nées aux États-Unis, mais qui commencent à envahir l'Europe* – se sont rapidement développées grâce aux contrats de l'industrie pharmaceutique. Cela a permis, malgré leur jeunesse et leur manque de rentabilité démontrée, leur introduction en bourse dans les « nouveaux marchés » et une capitalisation boursière pouvant atteindre plusieurs centaines de millions de dollars [1]. Une double course de vitesse est engagée : d'une part, les géants du médicament luttent avec acharnement pour trouver les premiers la molécule révolutionnaire (qui accapara l'essentiel du marché d'une maladie donnée), multipliant les coups de poker, quel qu'en soit le coût. D'autre part, les *start up* sont en concurrence avec les *Human Genome Centers* et les centres académiques les plus performants (comme le *Wellcome Trust Center* d'Oxford), qui mettent progressivement dans le domaine public les résultats de leur exploration systématique du génome, savonnant la planche des sociétés de génomique privées. Financées par la bourse et par leurs mirifiques contrats industriels (au total 300 millions de dollars pour la seule société Millenium), les *start up* ont réussi en moins de trois ans à constituer des équipes de recherche de 200 à 300 personnes. Attirant vers elles certains parmi les meilleurs éléments mondiaux de la génétique, elles leur offrent la possibilité de travailler mieux, plus rapidement, et de toucher les dividendes de leurs découvertes. S'il est vrai que certaines découvertes significatives ont été obtenues par ces sociétés de génomique, notamment dans la génétique du cancer du sein et de l'obésité, jusqu'à présent ces avan-

cées ont été surtout rendues possible par l'utilisation de résultats produits par la recherche publique, et simplement valorisés plus rapidement par les *start up*. A cet égard, la frontière est vite franchie entre la valorisation des données de la recherche cognitive (qui permet de produire des inventions brevetables), et le pillage pur et simple des laboratoires publics de tout ce qui peut être rentable : plusieurs exemples récents (et notamment la polémique entre Millenium et un consortium franco-américain sur le brevet de la découverte de la protéine UCP2 dont on espère une action contre l'obésité (*m/s* n° 4, vol. 13, p. 607)) démontrent l'agressivité des sociétés privées de génomique en la matière.

En d'autres termes, si leur principal mérite a été d'insuffler de l'oxygène dans un monde scientifique volontiers frileux et fermé, et de permettre une critique constructive des structures universitaires existantes, les sociétés de génomique ont encore à faire la preuve de leur caractère irremplaçable. On peut, par ailleurs, s'alarmer des risques de dérapage de ces structures à but hautement lucratif, dans un domaine considéré comme majeur pour le devenir de l'espèce humaine.

Il est impossible d'anticiper sur le bilan final de ces entreprises. Sur le plan purement commercial, leurs performances sont plutôt décevantes, mais il leur est beaucoup pardonné compte tenu de la difficulté de leurs programmes de recherche [2]. Il est pourtant à parier que *Wall Street* se détournera d'elles rapidement si aucune d'entre elles ne parvient à un résultat tangible (un nouveau médicament) dans les prochaines années. Quel sera alors l'état des centres de recherche publique en génétique ?

Les politiques menées

Les politiques menées sont très variables.

Aux États-Unis, tête de pont des *start up*, l'État fédéral a plutôt décidé de rester neutre, tout en continuant à subventionner à un niveau élevé les groupes universitaires, à travers le *National Institute of Health*. Certains États américains, tout particulière-

ment les moins développés économiquement, cherchent à favoriser la création de *start up* par des scientifiques. En fin de compte, la recherche génétique américaine profite largement de la concurrence entre les systèmes publics et privés, qui sont tous deux financés à des niveaux très élevés.

A cet égard, l'Allemagne va plus loin, en engageant à la fois un plan « génome humain » d'aide à la recherche publique (de 40 millions de marks par an), et en créant un fond de soutien à la biotechnologie. Partie avec retard dans cette course scientifique, elle vient de rejoindre la France en 1996 [3].

Le Japon, constatant la part trop faible de l'effort public dans la recherche, a décidé, à l'inverse de la France, de doubler son budget d'ici à l'an 2000. La Commission européenne, quant à elle, a toujours refusé de soutenir massivement la recherche génétique publique, préférant que le privé se substitue progressivement au public.

La politique française en la matière reste très hésitante. D'un côté, le gouvernement souhaiterait favoriser la création de sociétés privées, y compris en permettant à des chercheurs fonctionnaires d'y participer, et semble enfin avoir compris la nécessité de modifier en conséquence leur statut (un projet en ce sens vient d'être proposé en conseil des ministres). Dans le même esprit, le ministère a soutenu, en septembre 1996, la création d'une société de chimie combinatoire, contrôlée majoritairement par l'Institut Pasteur de Lille. En outre, il a décidé de créer à Évry, sous la direction de Jean Weissenbach (actuel directeur du Généthron), un centre public de grand séquençage des génomes, doté de 80 millions de francs par an de budget.

En revanche, on attend toujours la définition d'une politique globale de soutien à la génétique médicale française, qui permettrait à la recherche publique et à l'industrie pharmaceutique de profiter des résultats obtenus dans le centre d'Évry. En effet, face à la vague des *start up* qui, partie de la génomique pure (cartographie du génome puis découverte des gènes des maladies), pourrait pro-

* Si la plupart des sociétés de génomique sont encore américaines, on voit apparaître quelques sociétés européennes, comme Genset, qui s'est particulièrement illustrée en 1996 par sa bonne introduction sur le marché boursier américain et sur le nouveau marché français. Ces sociétés dites « européennes » sont trompeuses : elles sont principalement orientées vers le marché américain (marché boursier et marché pharmaceutique), où elles ouvrent leurs principaux bureaux.

gressivement submerger l'ensemble du champ de la recherche biomédicale sur les maladies fréquentes, il est indispensable de maintenir une recherche publique performante, qui pourra concurrencer sérieusement les sociétés privées (ou collaborer de manière équilibrée).

Pour cela, il est nécessaire de favoriser le regroupement d'équipes reconnues en misant sur leur complémentarité et sur la mise en commun d'outils technologiques comparables à ceux des *start up*, et de les doter d'un financement suffisant (associant fonds publics et contrats avec des industriels). Cette politique volontariste, qui bénéficiera à l'industrie européenne du médicament, ne doit pas être engagée dans le seul cadre national, mais devrait être soutenue par la Commission européenne [4].

Affirmer que la recherche fondamentale dans le domaine médical doit pouvoir échapper au lois du marché est bien, mais encore faut-il s'en donner les moyens... ■

RÉFÉRENCES

1. Capitalizing on the genome (éditorial). *Nature Genet* 1996; 13: 1-5.
2. Long way from maturity in spite of the promises. *Financial Times* 26 novembre 1996.
3. *Third annual report on the European Biotechnology Industry*. Londres: Ernst and Young, 1996.
4. Le marché à l'assaut du génome humain. *Le Monde diplomatique*, mars 1997.

Philippe Froguel

Directeur de l'EP10 du Cnrs, Institut Pasteur et maître de conférences au centre hospitalo-universitaire de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, BP245, 59010 Lille Cedex, France.

Catherine Smadja

Administrateur civil au ministère de l'Économie et des Finances.

TIRÉS À PART

P. Froguel.