



Les relations recherche publique/industrie génomique : américanisation ou voie européenne ?

Le récent renouvellement du Parlement Européen peut être l'occasion de relancer le débat sur les directives communautaires en matière de brevets sur les ressources génétiques et sur les politiques de valorisation industrielle de la recherche sur le génome humain. L'incontestable domination de l'industrie nord-américaine sur les marchés innovants des biotechnologies ne doit pas interdire la réflexion sur les conséquences de l'actuelle extension du champ des brevets portant sur les séquences génétiques humaines et de l'imbrication croissante entre laboratoires académiques et firmes « génomiques » privées. Est-il souhaitable que le développement des biotechnologies s'accompagne d'un alignement de la Communauté Économique Européenne sur les normes de régulation du marché du médicament (notamment en matière de propriété industrielle), ainsi que sur les formes de relations entre secteurs public et privé de recherche, qui prévalent actuellement aux États-Unis ?

Il y a peu de risque de se tromper à affirmer que le marché mondial du médicament est « en train de devenir rapidement une industrie bio-pharmaceutique tirée par les biotechnologies » [1]. Certes, les biotechnologies ne représentent, au stade actuel, que moins de 5% du chiffre d'affaires (CA) mondial de ce marché; et, seules une cinquantaine de thérapeutiques ou vaccins biotechnologiques (19 en 1997/1998) ont d'ores et déjà été autorisées sur le marché américain par la FDA (*Food and Drug Administration*). Un total de 475 produits biotechnologiques en cours de développement, dont 165 déjà en phase d'expérimentation clinique, a été recensé, soit 12% de l'ensemble des produits innovants sur lesquels travaille actuellement l'industrie pharmaceutique nord-américaine. Celle-ci consacre désormais le

tiers de ses dépenses de Recherche et Développement (R & D) au domaine des biotechnologies [2]¹. La mise en place d'un programme académique international (*Human Genome Project*, HGP) visant à déchiffrer l'ensemble du génome humain a contribué à identifier près de 500 cibles moléculaires pour le développement de médicaments. Le nombre des cibles thérapeutiques potentielles fournies par la recherche sur le génome devrait être multiplié par un facteur 6 à 20 (soit de 3 000 à 10 000 cibles) dans l'avenir immédiat [3]².

Ces progrès de la recherche sur le génome sont indubitablement l'un des facteurs clé qui préside au mouvement sans précédent de concentration du capital et de restructuration qui affecte l'industrie pharmaceutique mondiale. Après avoir décrit en quoi ce mouvement de concentration se traduit objectivement par une prise de contrôle croissante sur le marché des biotechnologies par les firmes multinationales à base améri-

¹ La plupart des données chiffrées citées dans cet article proviennent de la « littérature grise », c'est-à-dire des rapports de consultants – Battelle Medical Technology and Policy Research Center (MEDTAP), Boston Consulting Group, Ernst and Young (*Biotech Report*), etc. – rédigés pour les opérateurs des marchés financiers américains, ainsi que des statistiques officielles du syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique américaine (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).

² Cet article est fondé sur la conférence « Les enjeux économiques des innovations biomédicales, applications aux biotechnologies », présentée par J.P. Moatti lors du colloque Génomes et Innovation Thérapeutique [3].

caine, on rappellera la façon dont l'analyse économique aborde classiquement les droits de propriété et de brevets sur les connaissances scientifiques. Ces quelques éléments théoriques visent à éclairer l'évolution actuelle des relations entre recherche sur le génome et innovation pharmacologique. La question qui se pose, en particulier pour les pays de l'Union Européenne (UE), est de savoir s'il est inévitable et souhaitable que le développement des biotechnologies s'accompagne d'un alignement sur les normes de régulation du marché du médicament (notamment en matière de propriété industrielle), ainsi que sur les formes de relations entre secteurs public et privé de recherche biomédicale qui prévalent actuellement aux États-Unis.

L'industrie américaine des biotechnologies : une domination résistible ?

En 1998, les firmes américaines contrôlaient 38 % du chiffre d'affaires mondial du médicament. Elles représentaient 36 % des 21,1 milliards de dollars consacrés à la Recherche et Développement (R&D) par l'industrie pharmaceutique mondiale (en augmentation de 10,8 % par rapport à l'année précédente), contre respectivement 19 % pour les firmes japonaises, 10 % allemandes, 9 % françaises, 7 % britanniques et 5 % suisses³.

La branche pharmacie présente le ratio dépenses de R&D/CA le plus élevé (11,8-19,8 % pour les 40 entreprises les plus importantes) de toute l'industrie américaine (7,2 % pour la branche informatique, 3,4 % en moyenne hors pharmacie). En dépit d'une augmentation spectaculaire des budgets publics (le budget des NIH – *National Institutes of Health* – a doublé en dix ans pour atteindre 13,6 milliards de dollars en 1998), la part relative du financement privé de la R&D biomédicale ne cesse d'augmenter aux États-Unis (de 34 % à

43 % du total entre 1987 et 1997). Cet investissement massif dans la R&D, qui mobilise près de 70 % des emplois de la branche, assoit la domination des firmes américaines sur le processus de multinationalisation. Ainsi, 45 % des 152 médicaments « majeurs » introduits sur les marchés entre 1975 et 1995 provenaient de firmes américaines (contre 14 % britanniques, 9 % suisses, 7 % allemandes, et 3 % seulement françaises) [4]. Au cours de la même période, les firmes américaines ont pu mondialiser leurs produits (c'est-à-dire obtenir simultanément des Autorisations de Mise sur le Marché – AMM – aux États-Unis, au Japon et en Europe) à un rythme deux fois plus rapide que leurs concurrents européens⁴. De façon générale, l'industrie américaine bénéficie d'une incontestable suprématie en matière de brevets pharmaceutiques (environ 2 000 dépôts par an dans les années 1990 soit 2 fois plus que le Japon et 10 à 15 fois plus que l'Allemagne, la Grande-Bretagne ou la France).

Des deux côtés de l'Atlantique, les industriels se plaignent de difficultés croissantes pour assurer le « retour sur investissement » de ces dépenses de R&D en augmentation constante. Une première difficulté incontestable est liée à l'allongement de la durée du cycle de R&D lui-même. Le temps moyen de développement d'un médicament jusqu'à l'AMM est passé aux États-Unis de 8,1 ans entre 1960/1970 à 14,2 ans entre 1990/1996, tandis que le nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques aux fins d'obtention de l'AMM a été multiplié par 3 (de 1 300 à 4 200) entre 1980/1985 et 1990/1995 [5, 6]⁵. La conséquence en est un coût moyen élevé de R&D par nouveau médicament parvenant sur le marché (500 millions de dollars), et une incapacité de 7 médica-

ments sur 10 obtenant une AMM d'amortir leurs coûts de R&D [7]⁶. Une deuxième difficulté tient au raccourcissement du cycle de vie commercial du produit. Aux États-Unis, 72 % des médicaments nouveaux mis sur le marché voient apparaître un produit concurrent dans les 18 mois et sont soumis à une concurrence croissante des génériques, cinquante fois moins coûteux à mettre au point⁷. Les génériques occupent une part de plus en plus importante du marché américain des prescriptions pharmaceutiques (de 27 % en 1987 à 44,3 % en 1997). Quant à la part des dépenses pharmaceutiques remboursées par les systèmes d'assurance-maladie qui correspond à des produits encore protégés par un brevet, elle était estimée en 1996 à 22 % seulement du total pour les pays de l'Union Européenne.

La nécessité de mieux partager les risques inhérents à la R&D pharmaceutique est la motivation essentielle de la multiplication des accords de coopération entre firmes (635 accords recensés au plan mondial en 1997 contre 237 seulement en 1987), ainsi que des spectaculaires fusions/acquisitions entre grands groupes pharmaceutiques (19 au cours des quatre années 1995/1998, soit le double du total des dix années précédentes)⁸. Les risques de la R&D expliquent également le renforcement des contrats de collaboration directs entre l'industrie privée et la recherche académique. Au cours des dix années suivant l'adoption de la loi fédérale de 1986 sur l'innovation, 269 accords

³ On notera que, selon l'OCDE (données de 1995), les États-Unis ne viennent qu'au 3^e rang mondial pour la dépense pharmaceutique moyenne par habitant (307 dollars) derrière la France (328 dollars) et le Japon (308 dollars).

⁴ Vingt-trois pour cent des produits nouveaux de 44 firmes américaines ont été commercialisés mondialement entre 1980 et 1995 contre 11 % seulement pour 119 compagnies européennes.

⁵ Le raccourcissement des délais de mise en œuvre des procédures d'autorisation des nouveaux médicaments est depuis peu un objectif explicite des autorités américaines.

⁶ Une autre conséquence du caractère à haut risque de la R&D pharmaceutique est qu'un nombre très limité de produits assure l'essentiel du chiffre d'affaire des firmes : en 1992, plus de 40 % du chiffre mondial de 7 des 10 premières multinationales pharmaceutiques reposait sur 3 produits seulement.

⁷ On estime à environ un million de dollars en moyenne les dépenses nécessaires pour faire la démonstration de l'équivalence biologique et thérapeutique d'un produit générique et obtenir sa mise sur le marché.

⁸ Parmi les fusions/acquisitions les plus notables dans la branche pharmaceutique, on peut citer : Glaxo/Burroughs Wellcome, Hoechst-Roussel/Marion Merrel Dow et Pharmacia/Upjohn en 1995, Ciba-Geigy/Sandoz en 1996, Hoffman-La Roche/Boehringer Mannheim et Nycomed/Amer-sham en 1997, ou Zeneca/Astra, Sanofi SI/Synthelabo et Hoechst AG/Rhône-Poulenc Rorer en 1998.

(dits CRADA pour *Cooperative Research & Development Agreements*) ont été passés entre les NIH et le secteur privé. Il est d'ailleurs intéressant de noter que si le bilan en est jugé très positif, c'est « plutôt en termes de connaissances nouvelles que de nouveaux brevets ou produits »⁹ [8].

Enfin, les risques de la R&D pharmaceutique viennent justifier la sensibilité particulière de cette industrie à la protection des droits de propriété intellectuelle sur l'innovation. Il est vrai que la durée de protection effective des brevets est significativement plus courte dans la branche (11,5 ans en moyenne pour une molécule nouvelle après l'AMM de la FDA aux États-Unis contre 18,5 ans dans les autres branches industrielles) [9]. Dans une étude de la Banque Mondiale, 90 % des firmes pharmaceutiques américaines, britanniques et japonaises déclarent « considérer en priorité le régime de la propriété intellectuelle d'un pays avant toute décision d'investissement de R&D » [10]. Dans un échantillon de 100 firmes américaines, tous secteurs confondus, l'importance accordée aux brevets est maximale dans la stratégie des entreprises pharmaceutiques. Elles déclarent que 65 % de leurs innovations médicamenteuses n'auraient pu être développées ou commercialisées si la protection par brevet avait été moins importante contre 30 % ou 15 % seulement pour les firmes de la chimie ou de la machine-outil [11].

Le caractère crucial de la propriété industrielle dans la trajectoire suivie par l'industrie pharmaceutique américaine et dans la consolidation de sa position dominante au plan mondial se retrouve, de façon exacerbée, dans le secteur spécifique des biotechnologies. Sur les 150 brevets de biotechnologie par génie génétique acceptés par le *US Patent and Trademark Office* (PTO) en 1995, 122 étaient d'origine américaine contre 11 seulement en provenance de l'Union Européenne et 8 du Japon.

⁹ On a pu estimer que 5% des médicaments mis sur le marché aux États-Unis entre 1975 et 1985 provenaient directement de la recherche académique et que 30 autres pour cent n'auraient pu être développés sans la collaboration directe de celle-ci.

En effet, les bénéfices potentiels mais aussi les risques financiers associés à la R&D sont logiquement plus élevés dans le cas des biotechnologies, du fait de leur caractère hautement innovant ainsi que de leur lien direct avec des techniques de biologie moléculaire initialement mises au point pour les besoins de recherche dans les laboratoires académiques. C'est ce qui explique, dans les années 1980, la floraison aux États-Unis, en dehors des grands groupes pharmaceutiques, d'entreprises indépendantes, de taille limitée, spécialisées dans la R&D biotechnologique. Ces entreprises, essentiellement financées à l'origine par le capital-risque¹⁰, ont souvent été créées par des « chercheurs-entrepreneurs » issus de la recherche universitaire. Selon une enquête de la fin des années 1980, plus du tiers (37 %) des membres relevant des sciences de la vie de la *National Academy of Sciences*, l'organisme qui conseille officiellement le Congrès et l'exécutif américains en matière de politique scientifique, avaient à un titre ou un autre un intérêt personnel direct dans ces sociétés privées de biotechnologies [12]. Plus récemment, les grands groupes pharmaceutiques ont multiplié les accords de partenariat avec les firmes de R&D biotechnologiques et acquis de nombreuses participations dans leur capital (80 accords signés entre 1995 et 1997).

L'interpénétration de la recherche du secteur public universitaire avec le milieu industriel dans le domaine de l'innovation biotechnologique a introduit, aux États-Unis, une dynamique nouvelle en matière de droits de propriété sur les produits de la connaissance scientifique. Celle-ci sera jugée de façon très différente selon que l'observateur y voit une évolution techniquement inévitable, et économiquement souhaitable, de

¹⁰ L'investissement du capital-risque dans les firmes biotechnologiques a culminé en 1988 avec plus de 100 opérations et 350 millions de dollars. À partir du début des années 1990, avec la croissance des besoins de financement de ces firmes de 1 à 3 milliards de dollars par an, le relais a été pris par les marchés financiers de collecte des capitaux, en particulier le NASDAQ le marché spécialisé dans la valorisation d'entreprises sans rentabilité immédiate mais jugées à haut potentiel sur le moyen et long terme.

l'organisation des rapports entre recherche fondamentale et recherche appliquée/développement, ou au contraire, une remise en cause discutable, voire dangereuse, du caractère public et universaliste de la connaissance scientifique. Les orientations qui découlent de ces interprétations divergentes pour les politiques européennes des brevets biotechnologiques et de promotion des transferts et des partenariats recherche/industrie seront également très différentes.

Brevets sur le vivant : la dernière forteresse ?

Pour l'analyse micro-économique traditionnelle, la connaissance scientifique est un exemple typique de « bien public » vulnérable aux attitudes de « cavalier seul » (*free-riding*) qui hypothèquent les possibilités de sa production dans des conditions optimales par le marché privé¹¹. Dès lors qu'elle est publiée dans la littérature internationale, une information scientifique est mise à la disposition de tous ses utilisateurs potentiels, que ceux-ci aient ou non supporté tout ou partie des coûts de recherche qui ont permis de la produire. Chaque membre de la collectivité a intérêt à ce que le maximum d'information scientifique soit produite, mais aucun n'a *a priori* intérêt à contribuer financièrement à cette production (par exemple en se portant acquéreur de cette information sur un marché privé), puisqu'il sait qu'il pourra bénéficier de toute façon de la même quantité d'information. Si chacun adopte ce même raisonnement, la production de connaissance scientifique sera insuffisante en dépit du fait que chaque membre de la collectivité finira par en pâtir. Les biens publics correspondent à une situation typique « d'échec du marché » qui justifie l'intervention de l'État pour garantir les intérêts de la collectivité, par exemple au travers du

¹¹ Les deux caractéristiques spécifiques des biens publics sont : d'une part, qu'il est techniquement possible qu'une personne consomme un bien public sans réduire la quantité de ce bien qui reste disponible pour les autres consommateurs ; d'autre part, qu'il est impossible d'exclure quiconque de sa consommation sauf à un coût prohibitif.

financement public de la recherche cognitive.

Une alternative au contrôle étatique de la production d'informations ayant un statut de bien public est classiquement appliquée aux inventions, c'est-à-dire aux informations (découlant directement de la science ou provenant d'un savoir-faire technologique) qui concernent le processus de production de biens et services. Elle consiste à conférer, par l'intermédiaire du système de brevets, un monopole légal temporaire à l'inventeur. Ce monopole temporaire vise à le protéger contre une concurrence immédiate par imitation qui ferait disparaître à très court terme les profits tirés des nouveaux produits et procédés, et découragerait donc les investissements privés dans la recherche d'innovations pourtant utiles pour la société. La difficulté, dans la conception d'un « bon » système de brevets consiste à trouver le point d'équilibre entre une incitation suffisante aux inventions et une protection excessive qui favorise les rentes monopolistiques et fait perdre les avantages de la concurrence. De même, dans la mesure où les prises de brevets constituent également des instruments de négociation pour les firmes, un « bon » système favorisera les stratégies de coopération interentreprises les plus favorables à l'accélération du rythme des innovations [13, 14].

En matière de biotechnologies, l'industrie s'est longtemps heurtée au refus systématique de l'ensemble des organismes nationaux gérant la propriété industrielle (y compris le PTO américain) de reconnaître tout brevet dont les revendications portaient sur du matériel biologique. Les autorités publiques considéraient qu'il s'agissait toujours de « découvertes de produits de la nature », ce qui constituait un obstacle majeur aux investissements de R&D indispensables pour traduire en produits « nouveaux et utiles » les avancées de la connaissance sur le génome. La décision de 1980 de la Cour Suprême américaine d'avaliser le brevet accordé par le PTO à *General Electric* pour un micro-organisme génétiquement modifié par le microbiologiste Ananda Chakrabarty en vue d'absor-

ber les marées noires a introduit, pour la première fois, une distinction entre « organismes vivants issus d'un processus naturel » et ceux « obtenus par génie génétique ». Elle a ouvert la voie à la protection par brevet des découvertes relatives à la structure des organismes vivants. En adoptant, à partir de 1987, le principe que tous les organismes vivants multicellulaires, y compris les animaux génétiquement modifiés [15], sont potentiellement brevetables, le PTO entérinait la protection des gènes par le système des brevets dès lors que leur fonction a été préalablement identifiée. Après s'y être longtemps refusé, le Parlement Européen se décidait à suivre l'avis de la Commission Européenne pour laquelle il ne faisait « aucun doute que les conditions de brevetabilité peuvent être rencontrées à propos des éléments isolés du corps humain (et que...) la distinction entre découverte et invention ne pose pas de difficulté technique en ce domaine » [16]. Une Directive européenne, adoptée en juillet 1998, harmonisait les régimes de propriété industrielle des pays membres en les alignant sur le standard américain. Cette directive reconnaît la brevetabilité d'une séquence (ou d'une séquence partielle) d'un gène, même si celle-ci « préexistait à l'état naturel », « du moment qu'elle est isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique ». En revanche, la Directive est censée exclure la brevetabilité de la « simple découverte d'une séquence d'un gène (...) sans application industrielle concrètement exposée ».

En dépit de ce distinguo, cette évolution du droit des brevets sur le vivant a de fait opéré un glissement de frontière. Elle ne limite plus l'appropriation privée à l'application, sous forme de produits et procédés nouveaux, des progrès de la connaissance scientifique. Elle l'étend au contraire à une partie de la base commune de connaissance susceptible de développements industriels biotechnologiques présents ou futurs.

Certains critiques, comme J. Rifkin [17], voient dans « la course au brevet qui menace les réserves géné-

tiques de la planète, la dernière enclosure », par analogie avec le phénomène de clôture et de privatisation des terres communes féodales commencé dans l'Angleterre des Tudor au XVI^e siècle, puis repris sous George III à la fin du XVIII^e, qui créa les conditions d'émergence du capitalisme moderne. Paraphrasant la loi marxienne de la chute tendancielle du taux de profit censée condamner à terme le capitalisme, Rifkin prédit même un avenir sombre à la bio-industrie vouée selon lui à la baisse tendancielle de la productivité biotechnologique¹². Sans aller jusqu'à adopter un point de vue aussi radical, une partie de la communauté biomédicale exprime des inquiétudes croissantes quant au risque qu'une protection « excessive » des brevets sur les gènes puisse entraver la libre circulation de l'information scientifique. La réalité de ce risque et la validité de ces prédictions pessimistes doivent être examinées à la lumière des évolutions récentes constatées dans les relations entre recherche génomique et industrie.

Génomique : science « ouverte » ou commercialisation de la science ?

En dépit des tensions qu'a pu suscitées son lancement par les NIH et le *Department of Energy* (DOE) américains à partir de 1988, le « Programme Génome Humain » (*human genome program*, HGP), projet fédérateur international des laboratoires impliqués dans la cartographie et le séquençage des gènes, demeure fidèle au modèle de la « science ouverte » [18]¹³. Il correspond aux normes de fonctionnement de la recherche académique où la concurrence ne s'exerce que sur les priorités de publication et les effets de réputation, et garantit la diffusion complète des résultats acquis ainsi que leur partage par la communauté

¹² « Une contradiction massive gît au cœur de cette révolution technologique... (son) succès dépend entièrement de la disponibilité d'un riche réservoir de gènes, dont elle extrait sa matière première... or, la pratique même des biotechnologies risque d'aboutir à une plus grande uniformité génétique contraire au succès futur de la bio-industrie. »

¹³ Cette expression d'open science est empruntée à [18].

scientifique. De même, en France, le Généthon exige des chercheurs qui sollicitent un financement qu'ils s'engagent à la publication immédiate de leurs résultats et à ne pas breveter les séquences, la valorisation industrielle n'étant pas oubliée mais clairement renvoyée en aval à l'identification de molécules thérapeutiques brevetables issues de la recherche initiale.

Cependant, la dynamique récente des activités des sociétés privées de « génomique », qui, au cours de la décennie 1990, se sont progressivement érigées en protagoniste principal de la recherche sur le génome humain, est porteuse de modifications radicales pour le statut économique de la connaissance scientifique. Dans une enquête auprès de 550 firmes biotechnologiques américaines, 41 % reconnaissent qu'au moins un de leurs secrets de fabrication (définis comme des résultats ne pouvant donner lieu à publications) provient directement de la recherche universitaire. Et les chercheurs académiques travaillant sur contrats avec ces firmes déclaraient « quatre fois plus souvent que leurs collègues » que leurs travaux ont abouti à de tels secrets de fabrication [19]. Cependant, les problèmes soulevés par le développement des firmes génomiques vont bien au-delà des difficultés qu'impose classiquement la collaboration du secteur scientifique public avec l'industrie privée légitimement soumise aux contraintes de rentabilité sur les marchés.

A l'origine, la R&D des firmes de biotechnologie restait centrée, comme habituellement dans l'industrie pharmaceutique, sur l'utilisation des nouvelles techniques de biologie moléculaire pour la mise au point de nouveaux produits thérapeutiques ou diagnostics directement commercialisables. Les réussites commerciales, comme celles de la société Amgen, avec le G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*), premier facteur de croissance hématopoïétique à être diffusé en oncologie ou avec l'érythropoïétine, sont demeurées l'exception [20]. Certaines des molécules qui apparaissent les plus prometteuses, comme le *stem cell factor* (facteur de croissance des cellules souches héma-

topoïétiques) ou la thrombopoïétine (facteur de croissance des cellules plaquettaires) ont vu leur développement freiné par un rapport risque d'effets secondaires/bénéfice thérapeutique attendu défavorable. Ce qui frappe aujourd'hui l'observateur, c'est que la majorité des firmes privées de génomique n'ont aucun produit à « mettre sur le marché » et que « très peu en préparent plus qu'un nombre très limité ».

En réalité, les économies d'échelles permises par la concentration de moyens techniques de séquençage et de traitement bioinformatique des données ont rapidement conduit certaines firmes, essentiellement nord-américaines¹⁴, à se spécialiser plutôt dans l'identification des gènes humains et dans la constitution de bases de données, l'information scientifico-technique devenant alors l'objet principal de leur activité commerciale. Ainsi, les bases de données Lifeseq d'Incyte Pharmaceuticals contiennent plus de 3 millions de séquences d'ADNc et leurs « profils d'expression », dont les trois quarts demeurent la propriété exclusive de la firme et ne sont donc accessibles qu'en échange de contreparties financières ou dans le cadre d'accords de licences avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. De même, le plus important accord de partenariat jamais passé entre une firme génomique (Millennium Pharmaceuticals) et une multinationale pharmaceutique (Bayer AG) pour un montant de 465 millions de dollars en 1998 garantit à cette dernière un droit d'accès exclusif pendant cinq ans sur les cibles biologiques identifiées par la première pour le développement de médicaments.

De fait, les firmes génomiques se sont spécialisées dans une activité de recherche de base qui est similaire, et donc en concurrence directe, avec celle des laboratoires de recherche publics à commencer par ceux que mobilise le Programme Génome Humain (HGP). Ces firmes disposent d'un avantage compétitif par leur

capacité à mobiliser des fonds en provenance des marchés financiers privés pour se doter des outils d'exploration les plus performants [21]¹⁵. En 1996, les dix plus importantes firmes génomiques consacraient 200 millions de dollars à la R&D soit une somme supérieure au total de leur chiffre d'affaires (170 millions de dollars). Cet avantage peut à terme conduire à une intégration verticale de fait des laboratoires académiques à l'activité de ces firmes. Ainsi, en 1998, un accord très significatif a été passé entre l'un des principaux centres de recherche nord-américains du HGP (l'*Institute for Genome Research* ou TIGR) et la firme Perkin Elmer (le leader mondial des systèmes d'information pour la recherche biologique) pour la création d'une entreprise commune (la *joint-venture* Celera).

Un autre problème majeur est lié à l'ambiguïté du champ de revendication très large que recouvrent en pratique les brevets déjà accordés sur les gènes. Les imbroglios juridiques suscités par la reconnaissance aux États-Unis des brevets de Biocyte sur les cellules de sang de cordon prélevées à fins thérapeutiques, de Systemix sur les cellules souches hématopoïétiques, ou de Myriad Genetics pour *BRCA-1* principal gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire en témoignent. C'est une chose de breveter un anticorps monoclonal reconnaissant un antigène exprimé sur une population cellulaire. C'en est une autre que d'accorder un brevet sur le principe même de sélection de cette population cellulaire et d'accorder, comme c'est le cas actuellement aux États-Unis, un monopole de fait aux firmes Baxter et Beckton-Dickinson sur tout procédé technique de sélection des CD34⁺ leur permettant en pratique d'évincer tous leurs concurrents de ce marché.

¹⁴ En 1996, 9 sur 10 des plus importantes firmes biotechnologiques sont américaines (la seule est Genset).

¹⁵ Comme l'écrivent les auteurs d'une lettre au *Lancet* [27]: « Comment un laboratoire académique qui en est encore au séquençage manuel peut-il rivaliser avec la cinquantaine d'équipements de séquençage automatique et les 200 chercheurs hautement qualifiés d'une firme comme Human Genome Sciences Inc ? »

La protection par brevet ne concerne plus seulement ici l'activité productive, mais l'*input* pouvant donner naissance à toute innovation potentielle. Les firmes concernées sont en position de revendiquer un droit exclusif d'exploitation commerciale « en aval » sur quasiment tout produit biomédical utilisant la connaissance sur un gène de susceptibilité pour prendre en charge la maladie dont le facteur de risque génétique a été identifié¹⁶. Comme le notait un chercheur témoignant récemment devant le Congrès américain, « les outils, comme l'instrumentation avancée pour l'analyse de l'ADN, sont vus de plus en plus souvent par leurs développeurs comme un moyen d'acquiescer une propriété intellectuelle (sur les résultats des applications de ces outils) plutôt que comme des produits en tant que tels. Peut-être que si le microscope était une invention contemporaine, nous verrions les firmes optiques se concurrencer pour vendre des images se concurrencer plutôt que des microscopes ! » [22].

Mieux, dans l'esprit de certains responsables de ces firmes, leur droit de propriété est susceptible de s'exercer sur toute activité de recherche, de diagnostic ou de soins ayant à voir avec un gène identifié, que cette activité prenne ou non la forme de la commercialisation de produits ou de procédés concernant ce gène. Ainsi, Myriad Genetics prétend ne laisser aux autorités européennes que le choix entre la réalisation monopolistique par les seuls laboratoires de la firme de tout diagnostic de première étude familiale pour *BRCA1*, ou l'« accréditation » par la firme des laboratoires de biologie que celle-ci autoriserait, moyennant des redevances, à pratiquer le diagnostic de *BRCA1* !

¹⁶ Ainsi, le brevet accordé par le PTO américain à Myriad Genetics pour *BRCA1* précise que : « L'invention est aussi relative à la thérapie des cancers humains qui présentent une mutation du gène *BRCA1*, en incluant la thérapie génique et la thérapie par remplacement des protéines... L'invention est de plus relative au criblage de molécules pour la thérapie cancérologique. Enfin, l'invention est relative au dépistage des mutations du gène *BRCA1* qui sont utiles pour diagnostiquer la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire » (USPTO, United States Patent n° 5, 747, 282).

Une décision récente du PTO américain, portant sur la demande d'Incyte Medicals concernant des polynucléotides susceptibles d'identifier et de coder pour des protéines kinases exprimées dans différents tissus et cellules humains, peut s'interpréter comme un nouvel élargissement du champ de la brevetabilité. La brevetabilité ne concernerait plus seulement les gènes dont la fonction (notamment pathologique) est identifiée. Elle s'étendrait à l'ensemble des séquences partielles d'ADNc (EST pour *expressed sequence tags*, littéralement les « séquences exprimées identifiées ») contenues dans les bases de données issues de la recherche sur le génome [23]. Si ces tendances se confirmaient, et surtout étaient à nouveau entérinées par la législation européenne, les derniers verrous contre l'instauration d'un marché privé de la connaissance scientifique sur le génome auraient définitivement sauté.

Un nécessaire débat sur la « voie européenne »

Il est indéniable que les spécificités nord-américaines de ce que certains qualifient de « système national de la recherche et de la technologie » [24] ont favorisé un dynamisme particulièrement productif dans le secteur des biotechnologies. Il nous semble tout aussi indéniable, toutefois, que l'alignement de la réglementation européenne de ce secteur sur les normes américaines ne peut intervenir « à la sauvette », à l'occasion de décisions ponctuelles, sans véritable débat public impliquant la communauté scientifique, les décideurs politiques et plus largement les citoyens. Les chercheurs en sciences économiques et sociales demeurent d'ailleurs tout aussi divisés que les autres acteurs de ce débat. Certaines approches tendent à remettre en cause l'idée que le maintien du statut de bien public de la science est la garantie d'une production optimale de connaissance scientifique du point de vue de la collectivité. L'existence dans le secteur de la génomique de firmes privées se spécialisant dans la production de connaissances de base que d'autres partenaires industriels

sont susceptibles d'appliquer opérationnellement peut leur apparaître comme relevant d'une tendance plus générale de la transformation de l'information en bien marchand spécifique.

D'autres approches, dont le lecteur aura sûrement ressenti qu'elles correspondent plutôt aux orientations des auteurs de cet article, considèrent au contraire que l'introduction d'une logique généralisée de privatisation des résultats de la recherche génomique entrerait inévitablement en contradiction avec les objectifs affichés d'efficacité économique de la recherche et de transfert rapide de ses résultats au système de soins. En tout état de cause, si l'on veut aller au-delà des *a priori* idéologiques respectifs, il est urgent que des recherches empiriques sérieuses portent sur les conséquences concrètes pour la productivité de la recherche biomédicale et de ses applications, d'une part de l'élargissement du champ des brevets en matière génétique, d'autre part des rapprochements en cours entre laboratoires académiques et firmes génomiques ■

Fabienne Orsi Jean-Paul Moatti

Faculté de science économique, Université de la Méditerranée et Inserm U.379, Institut Paoli-Calmettes, Centre régional de lutte contre le cancer, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 09, France.

François Eisinger

Inserm U. 379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

Christian Chabannon

Institut Paoli-Calmettes, Centre de thérapie cellulaire, Marseille, France.

RÉFÉRENCES

1. Office of Technology Assessment (OTA). *Pharmaceutical R&D: costs, risks and rewards*. Washington DC: Congress of the United States, 1993.
2. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Industry Profile 1999*. Washington DC, 1999.
3. Colloque *Génomes et innovation pharmacologique* (sous la présidence de B. Jordan et M. Vasseur), Marseille, 3-4 mai 1999.
4. Barral PE. *Twenty years of pharmaceutical research results throughout the world*. Paris: Fondation Rhône-Poulenc Rorer, 1996.
5. Di Masi JA. Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 8: 123-32.
6. Reh M. Changes at FDA may speed drug approval process and increase off-label use. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 805-7.
7. Grabowski H, Vernon J. Returns to R&D on new drug introductions in the 1980's. *J Health Eco* 1994; 13: 83-104.
8. Office of Technology Assessment. *The effectiveness of research and experimentation tax credits*. Congress of the United States, Washington DC, USA, 1996.
9. Grabowski H, Vernon J. Longer patents for increased generic competition: the Waxman-Hatch Act after one decade. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 110-23.
10. Helms RB. *Competitive strategies in the pharmaceutical industry*. Washington DC: The AEI Press, 1996.
11. American Intellectual Property Law Association. *Testimony of M.K. Kirk on H.R. 400*. House Subcommittee on Courts and Intellectual Property, Congress of the United States, February 26, 1997.
12. Krinsky S. *Biotechnics and society: the rise of industrial genetics*. New York: Praeger, 1991.
13. Ordovery J. The patent system for both diffusion and exclusion. *J Eco Perspect* 1991; 1: 23-54.
14. Dosi G. Sources, procedures and microeconomic effects of innovation. *J Eco Lit* 1988; 26: 1120-71.
15. US Patent and Trademark Office. *Animals-patentability*. Washington DC: Government Printing Office, April 7, 1987.
16. Directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 juillet 1998. Protection juridique des inventions biotechnologiques. *JOCE* n° L213, 30 juillet 1998.
17. Rifkin J. *The biotech century: harnessing the gene and remaking the world*. New York: JP Tarcher/GP Putnam's Sons, 1998.
18. Dasgupta P, David P. Toward a new economics of science. *Res Policy* 1994; 23: 487-521.
19. Kenney M. *Biotechnology: the University-Industrial complex*. New Haven: Yale University Press, 1986.
20. Fortanier C, Man Noni-Chaine G, Moatti JP. De la greffe de moelle à la thérapie cellulaire: les trajectoires incertaines de la coopération médecine/industrie. *Sci Soc Santé* 1997; 6: 369-80.
21. Robbins-Rorh C, Hall C. Gene jump into the market place. *Lancet* 1996; 347: 1323.
22. House Committee on Science, Subcommittee on Energy and Environment. *Testimony of Maynard V Olson*. Congress of the United States, June 17, 1998.
23. US PTO. Au-Young *et al.* Human kinase homologs. *Patent 5,817,479*, October, 6, 1998, Washington DC.
24. Lundvall B. Relations entre utilisateurs et producteurs, systèmes nationaux d'innovation et internationalisation. In: Foray D, Freeman C, eds. *Technologie et richesse des nations*. Paris: Economica, 1992: 355-88.

Summary

The relationships between public research and the biotechnology industry: appropriate American model for European countries?

This article provides empirical data about the way the US pharmaceutical industry has established its international leadership in the field of biotechnologies. It describes how the concomitant development of the publicly funded Human Genome Project and of genetic research-based private companies, as well as the recent extensions of US patent rights to human genes, and even cDNA expressed sequence tags, has deeply modified the relationships between the academic biomedical sector and the private-for profit industry. Making references to classical public microeconomics of science, the article discusses the potential advantages and drawbacks of such evolutions for European regulatory policies in charge of biotechnologies.

TIRÉS À PART

J.P. Moatti.