

Modèles de partenariats Public-Privé en France et en Europe

Jacques Demotes-Mainard,¹ Emmanuel Canet,² Lionel Segard³
et les participants à la table ronde n° 6 de Giens XXI*

1 Ministère de la Recherche, Paris, France ; European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) ; INSERM, Bordeaux, France

2 Laboratoire Servier, Neuilly sur Seine, France ; LEEM Recherche, Paris, France ; European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Bruxelles

3 INSERM-transfert, Paris, France

Mots clés :

partenariat public-privé ;
biotechnologie ;
industrie
pharmaceutique ;
santé ;
développement
du médicament ;
essais cliniques

Résumé – La table ronde intitulée « *Modèles de Partenariats Public-Privé en Europe, Comparaison France-pays européens* » réunissait des représentants du secteur académique et industriel, de programmes scientifiques nationaux ou européens dans le domaine de la Santé, d'acteurs régionaux et nationaux du partenariat public-privé et des biotechnologies, et bien entendu de représentants d'institutions ou de programmes Européens ou extraeuropéens dans le domaine de la recherche en Santé, avec pour objectifs :

- le partage d'une vision sur les besoins, attentes et enjeux du Partenariat Public-Privé,
- à partir de l'analyse de cas concrets et originaux, ou d'initiatives nouvelles de partenariats Public-Privé,
- en tirer des enseignements – Facteurs clefs du succès,
- identifier des axes de progrès - Recommandations.

L'actualité dans ce secteur est actuellement dominée par une initiative de partenariat public-privé à l'échelle de l'Union européenne entre l'industrie du médicament (EFPIA) et la Commission européenne (DG Recherche – Sciences de la Vie), sous la forme du projet de Plate-forme technologique Européenne « Innovative Medicines Initiative » (IMI), dont l'architecture repose sur l'identification des principaux obstacles au développement de médicaments innovants (pharmacologie et toxicologie prédictives, identification et validation des biomarqueurs, recrutement de patients, évaluation du risque et coopération avec les instances réglementaires).

Simultanément, un certain nombre d'initiatives à l'échelle nationale ou régionale viennent compléter le maillage géographique du partenariat : la constitution de pôles de compétitivité à l'échelle régionale, ou l'appel d'offres du réseau Innovation Biotechnologie (RIB) de l'ANR sont autant d'incitations au partenariat public-privé, capables de structurer des consortia aptes à répondre secondairement à des appels d'offres de plus grande envergure à l'échelle européenne, réalisant un escalier du partenariat.

En dépit de mesures incitatives et de cadres régionaux et nationaux du partenariat, les difficultés décrites au niveau national reposent en partie sur la multiplicité des acteurs – multiples agences de valorisation, multiples organismes de recherche (opérateur ou agence de moyens) qui peuvent compliquer la passation de contrats – rendant souhaitable une structuration plus lisible avec un référent unique par domaine (santé, technologie, etc.). Ces partenariats seront aussi facilités par un travail concernant les statuts, le recrutement et la mobilité, par un support aux scientifiques dans le pilotage des projets, et par un soutien permettant d'accompagner (sans les maintenir artificiellement en vie) des entreprises émergentes depuis le concept jusqu'au stade du développement clinique.

Concernant le développement clinique, des pistes ont été avancées quant à l'organisation de la recherche clinique en France et en Europe, nécessairement structurée au sein du secteur public, et supposant un couplage entre infrastructures intégrées à l'échelle de l'Europe et réseaux thématiques. Comme le souligne le volet « Efficacité » d'IMI, la qualité des infrastructures publiques européennes sera un élément clé de sa compétitivité et de son attractivité pour le secteur académique comme industriel.

1. Introduction

L'objectif de l'Union Européenne d'aboutir à l'horizon 2010 à un investissement en R&D à hauteur de 3 % du PIB (objectif

de « Lisbonne »), vise à faire de l'Europe l'économie fondée sur la connaissance et l'innovation la plus compétitive, et a eu pour effet de stimuler la réflexion sur les modèles d'innovation. Plus précisément, ces 3 % se décomposent en 1 % d'investissements

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

publics et 2 % d'investissements privés. Pour la France, l'objectif de 1 % d'investissements publics est d'ores et déjà obtenu, ce qui suppose de stimuler les partenariats publics-privés pour développer l'investissement du secteur concurrentiel. Enfin la complexité croissante des systèmes étudiés requiert des équipes plus fournies, des compétences plus diversifiées, des infrastructures plus lourdes, qui sont autant d'incitations à rapprocher les secteurs public et industriel de la recherche afin de mettre à profit dans les meilleures conditions les ressources disponibles. Déclinés selon plusieurs modèles, les partenariats public-privé (PPP) sont devenus un élément clé dans de multiples modèles proposés pour favoriser l'innovation.

Le domaine du développement du médicament n'échappe pas à cette réalité, et l'enjeu est global puisqu'un groupe de travail de l'OCDE recense et analyse ces initiatives hors d'Europe (Critical Path de la FDA,^[1] NIH Roadmap aux Etats-Unis,^[2,3] le Biomedical Cluster de Kobe et les Centres de recherche translationnelle au Japon), et bien entendu en Europe. Certaines initiatives Européennes ont déjà atteint un certain degré de maturité, dont les plus visibles sont la Medicon Valley couvrant le Danemark et le sud de la Suède, le Top Institute Pharma (TIPharma) au Pays-Bas, ou encore les pôles de biotechnologie de Munich ou d'Oxford-Cambridge-Londres.

Sous diverses formes, ces initiatives tendent à optimiser le processus de développement du médicament depuis l'étape de la découverte du principe actif jusqu'à son utilisation par les patients, et pas seulement dans le domaine des médicaments orphelins^[4] ou des affections négligées.^[5] Parmi les propositions de nature à accélérer ce processus, à côté de propositions concernant l'organisation en étapes du développement clinique^[6] et sa réglementation,^[7] toutes les solutions proposées ou adoptées reposent en partie sur des partenariats public-privé efficaces, sur la mise à disposition, pour chacun des acteurs, d'infrastructures adaptées, sur l'intégration des opérateurs à divers niveaux de maillage géographique (régional, national, européen), sur des programmes de formation et de mobilité promouvant une culture commune entre milieu académique et industriel, et sur une gestion optimale de la propriété intellectuelle.

2. Le cadre du partenariat public-privé

2.1. A l'échelle Européenne

La place de l'industrie dans la politique de recherche européenne est plus centrale qu'elle ne l'est au niveau national. Dans le domaine du médicament, cela est d'autant plus vrai que, dans la mesure où la Santé demeure de la compétence des Etats-membres, l'agence européenne du médicament (EMA) dépend de la DG Entreprise et non la DG Santé. C'est encore la DG Entreprise

qui propose les Directives sur les essais cliniques (2001/20/EC, 2005/28/EC), ou qui promeut des mesures incitatives afin de favoriser les essais cliniques chez l'enfant, y compris la mise sur pied d'un réseau pédiatrique.^[8]

La DG recherche intervient essentiellement au travers de la priorité thématique 1 (génomique et biotechnologie pour la santé) dans le 6^e programme-cadre de recherche et développement technologique (PCRDT) (2002-2006). Parmi les appels à projets, les projets intégrés ciblent particulièrement les programmes de recherche partenariaux puisqu'ils impliquent la participation d'acteurs industriels. Cependant les PME ont parfois éprouvé des difficultés à s'intégrer à ces programmes de grande dimension, multi-partenariaux, dont la durée de préparation, d'évaluation puis de signature du contrat excède souvent les délais de planification de ces entreprises à forte réactivité. Les financements dévolus à des projets plus focalisés (STREP) correspondent probablement mieux aux attentes des partenaires industriels.

Le programme Infrastructures du 6^e PCRDT permet lui aussi de financer des infrastructures publiques ouvertes à des projets industriels, mais peu de projets biomédicaux ont eu accès à ces financements dans le 6^e PCRDT. L'approche « bottom-up » privilégiée dans le 6^e PCRDT sera associée dans le 7^e PCRDT à une approche « top-down » : la commission détermine actuellement, au travers d'un groupe d'experts (ESFRI) les priorités en matière d'infrastructures, et l'un de ces groupes d'experts concerne le domaine de la recherche bio-médicale et clinique.

Le 7^e PCRDT devrait disposer de financements sensiblement plus élevés (50 Milliards d'€ sur la période 2007-2013), se décline selon quatre axes : **personnes** (attirer les meilleurs chercheurs), **idées** (promouvoir la créativité), **capacités** (développer des infrastructures) et **coopération** : créer des pôles d'excellence européens par la collaboration, avec des instruments similaires au 6^e PCRDT (dont les projets intégrés qui incitent au partenariat). La 1^{re} priorité thématique, concernant la santé, aura trois objectifs : améliorer la santé des citoyens Européens, accroître la compétitivité de l'industrie de santé Européenne, et contribuer à résoudre les problèmes de santé publique et d'épidémies à l'échelle mondiale. Trois thèmes seront plus particulièrement retenus : les biotechnologies pour la santé humaine, les recherches « translationnelles » pour la santé humaine, et la diffusion des meilleures stratégies thérapeutiques à la population européenne, avec une attention particulière pour l'enfant et la personne âgée.

Mais le 7^e PCRDT prévoit aussi de lancer des initiatives technologiques européennes destinées à renforcer la recherche industrielle et le partenariat public-privé. C'est donc dans le cadre de ce nouvel instrument que s'est développé un projet capital pour le secteur de l'innovation thérapeutique sous la forme d'un partenariat public-privé à l'échelle de l'Union européenne entre les industries de santé sous la houlette de l'EFPIA et la Commission

européenne (DG Recherche – Sciences de la Vie) : la Plate-forme technologique Européenne « Initiative pour les médicaments innovants » (IMI).^[9] Dans ce programme, les financements incitatifs s'appliqueront à renforcer les partenariats public-privé dans le secteur précompétitif du développement de médicaments innovants. Un projet intégré du 6^e PCRDT (Innomed) est en cours afin de préparer cette initiative et de montrer la faisabilité d'une collaboration entre industriels et d'un PPP sur des projets précompétitifs, à partir de deux approches, l'une concernant la comparaison de la toxicologie conventionnelle et prédictive, et l'autre l'identification de biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer.

Brièvement l'agenda stratégique de recherche d'IMI repose sur l'identification et la résolution des principaux obstacles à la découverte et au développement de médicaments innovants (pharmacologie et toxicologie prédictives, identification et validation des biomarqueurs, recrutement de patients, évaluation du risque et coopération avec les instances réglementaires). Quatre domaines d'activité sont ainsi envisagés dans sa stratégie de recherche :^[10] deux activités occupent une position transversale, l'une destinée à mieux gérer les connaissances et à optimiser l'exploitation des données, l'autre concernant la formation afin d'offrir des profils multidisciplinaires, capables de combler le fossé entre préclinique et clinique et entre industrie et académie. Les deux activités principales, en rapport direct avec le développement du médicament, concernent la prédiction de la sécurité et de l'efficacité. Dans ce dernier secteur, quatre thématiques ont été choisies comme modèles pour la résolution des obstacles : le cancer, les neurosciences, l'inflammation et le diabète, et une cinquième vient de s'y adjoindre : la résistance aux agents anti-infectieux.

Le financement (440 M€ par an) de cette plateforme technologique devrait être décidé très prochainement (220 millions d'€ par an pour le financement par la commission des partenaires académiques - s'il n'est pas obtenu, son programme de travail sera répercuté dans la priorité thématique 1 « Santé » – et une contribution équivalente en nature de l'industrie). Afin de répondre aux attentes des industriels et des PME, les appels d'offres seront évalués rapidement et les contrats régissant la propriété intellectuelle rapides et adaptés. Sa gouvernance repose sur un conseil d'administration et un secrétariat dont le coût est partagé entre industriels et commission, entouré d'un comité scientifique, d'un « stakeholder forum », et du groupe des états membres.

Les représentations nationales de la plateforme ont pour mission de collecter et diffuser l'information, de préparer les infrastructures nationales, de s'impliquer dans les programmes de technologie de l'information et d'éducation. Elles sont enfin incitées à développer des plateformes partenariales nationales et à préparer les partenaires publics et privés nationaux à répondre aux appels d'offres d'IMI. Ces derniers sont planifiés dans l'agenda stratégique de recherche d'IMI, et concernent la mise sur pied de

centres experts, de projets collaboratifs, de programmes de formation, le partenariat avec les agences de régulation, et le développement de quelques infrastructures dont un réseau d'imagerie. Au demeurant il est nécessaire de coordonner les priorités en termes d'infrastructures définies par ESFRI et les attentes de la plateforme technologique IMI.

2.2. A l'échelle nationale

Si l'Espagne par exemple a décidé de structurer et de financer une copie nationale de la plate-forme IMI, la plateforme nationale française n'a pas de ressource spécifique mais s'appuie sur la coordination de programmes existants ou en développement à l'échelon national ou régional. Au plan national, un certain nombre de programmes de financement incitatifs ciblent plus particulièrement les projets partenariaux dans le domaine des biotechnologies et de la santé. Diverses incitations ont été lancées au travers de la Loi pour l'Innovation et la Recherche (1999), le plan en faveur de l'Innovation (2002-2003), la création des pôles de compétitivité (2005) puis la Loi d'Orientation et de Programmation de la Recherche (2006).

C'est le cas de l'appel d'offres Recherche Innovation en Biotechnologie (RIB) de l'ANR^[11] dévolu à des programmes partenariaux dans le domaine des biotechnologies (25 projets financés en 2005 pour 25 millions d'€). Ce programme est plus attractif pour les PME (50 % de l'effort de recherche financé) que pour les grandes entreprises (35 %). Une majorité des projets reçus correspondent à des programmes précliniques, ce qui reflète le profil des PME de biotechnologie en France. Ce type d'appel d'offres a fait l'objet d'une coordination à l'échelle de l'Europe (ERA-net Eurotransbio). Avant RIB, le programme GenHomme, finançait des programmes partenariaux de biotechnologie.

Dans une optique similaire, le Réseau National des Technologies pour la Santé (RNTS) a permis de financer le développement d'outils de diagnostic et de dispositifs médicaux. En complément des ces fonds incitatifs, les centres d'innovation technologiques (CIT) constituent des infrastructures de recherche translationnelle dévolus à l'application de ces technologies.

En amont de RIB, l'appel à projets « Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation » prépare des projets pouvant faire l'objet d'un partenariat ultérieur. D'autres outils incitent aux projets partenariaux, dont les réseaux de recherche et d'innovation technologique, la création d'incubateurs d'entreprises innovantes liés à la recherche publique, le statut de jeune entreprise innovante, les thèses et stages postdoctoraux en entreprise (bourses CIFRE et CIPRE), la mobilité des chercheurs vers les entreprises et la liberté pour les chercheurs du secteur public de s'impliquer et d'investir dans des activités

industrielles (alors même que la réglementation suit une trajectoire opposée aux Etats-Unis dans le but de réduire les conflits d'intérêt).^[12]

Qu'il s'agisse des biotechnologies ou des technologies pour la santé, l'étape translationnelle est volontiers celle qui suppose un partenariat, soit qu'une PME ayant procédé au développement préclinique d'une technologie souhaite collaborer avec un centre académique pour son application clinique, soit à l'inverse qu'un produit de santé développé dans le secteur académique cherche un partenaire industriel pour procéder à son développement clinique. Dans le domaine des maladies rares OrphanXchange,^[13] développé par l'INSERM et le LEEM et soutenu par la commission Européenne, est un outil qui permet de mettre en relation équipes académiques et partenaires industriels afin de favoriser l'étape translationnelle et le partenariat.

Enfin un certain nombre d'initiatives au niveau national ont pour objectif de faciliter l'interface, non plus en regard du contenu scientifique mais de la gestion des projets partenariaux : gestion administrative et financière, gestion de ressources humaines. C'est par exemple le cas des Centres de Gestion des Essais cliniques des Produits de Santé (CEGEPS) qui vont voir le jour à l'instigation du LEEM sous forme d'un GIP grâce à un financement d'origine industrielle (une taxe additionnelle sur les essais des produits de santé), destinés à fluidifier l'interface entre promoteur et centres investigateurs et à augmenter l'efficacité des essais cliniques. Dans une perspective assez voisine le Ministère de la Recherche a développé le label Carnot,^[14] sur le modèle des Instituts Fraunhofer allemands, afin d'aider les centres académiques à mettre en place une démarche de qualité, avec des moyens dédiés à la gestion de projet et permettant le respect des délais dans le partenariat avec l'industrie.

2.3. A l'échelle régionale

La France a mis en application le modèle de bioclusters ou de biovalleys qui prévaut dans un certain nombre de régions d'Europe, du Japon ou des Etats-Unis. Ces implantations regroupant dans un espace délimité centres académiques de recherche et de formation, incubateurs et centres de recherche industriels peuvent non seulement favoriser l'innovation, mais encore transformer les caractéristiques économiques d'une région – comme par exemple Triangle Park qui a fait de la Caroline du Nord, état pauvre et agricole, une économie fondée sur l'innovation. C'est donc dans cette double perspective de soutien à l'innovation et d'aménagement du territoire qu'ont été développés ces pôles. Enfin ces concentrations de savoir-faire soutenues par des incitations au partenariat représentent la première marche, régionale, de l'escalier de l'excellence et de la compétitivité en matière d'innovation. C'est donc tout naturellement que la composante nationale du programme

IMI s'appuie sur les pôles actifs dans le domaine de la recherche biomédicale.

Brièvement, parmi les principaux pôles ainsi développés figurent les génopôles, labellisés et thématiques il y a maintenant plus de cinq ans autour de programmes académiques de génomique, de transcriptomique et de protéomique, entourés de sociétés développant des procédés diagnostiques ou thérapeutiques ou des outils à haut débit pour la biologie moléculaire. Les cancéropôles rassemblent, sur une base interrégionale, les compétences du milieu académique et industriel, préclinique et clinique, dans le domaine du cancer. Enfin parmi les pôles de compétitivité créés en 2005, un certain nombre s'appliquent au domaine biomédical, et s'appuient d'ailleurs volontiers sur des génopôles ou des cancéropôles préexistants, sur des PME de biotechnologie et sur l'industrie pharmaceutique. Parmi les pôles majeurs figurent le pôle Méditech-Santé en région parisienne (maladies infectieuses, cancer, neurosciences, imagerie), et Lyon-Biopôle dans le domaine de la virologie et des vaccins. Le projet Alsace-Biovalley concerne les innovations thérapeutiques, le pôle toulousain le Cancer-Biosanté, d'autres les biothérapies (Pays de Loire), les infections tropicales et les maladies liées au vieillissement (Orphème, Marseille-Montpellier) la nutrition et la santé (Prod'Innov Santé à Bordeaux, Nutrition Santé Longévité à Lille).^[15] Le financement de ces pôles de compétitivité s'élève à 1,5 milliard d'€ sur trois ans sous forme de subventions des ministères et des agences, ainsi que de dégrèvements fiscaux.

3. Les modalités du partenariat

Le partenariat public-privé résulte d'un compromis entre intérêts académiques (fabriquer de la connaissance et la diffuser) et industriels (découvrir et développer des médicaments innovants et générer des bénéfices en partie réinvestis en R&D), dans un contexte de forte attrition au cours du développement,^[16] d'un déplacement du mode de développement des médicaments intégrant les approches biotechnologiques,^[17,18] et d'une identification de plus en plus précise de la cible thérapeutique avec l'approche pharmacogénétique^[19] et l'avènement des traitements personnalisés.^[20]

Il recouvre des modalités bien différentes, qui peuvent se définir soit comme un intérêt partagé et simultané à un processus d'innovation (partenariat synchronique), soit comme un processus séquentiel où le développement est partagé dans le temps entre partenaire public et privé (partenariat diachronique).

La situation « synchronique » où les partenaires interviennent simultanément sur un projet recouvre quant à elle deux situations différentes. La première est celle du développement partagé d'un projet d'innovation commun (en totalité ou en partie) afin d'atteindre la masse critique. Dans ce cas de figure, l'ensemble des

mesures favorisant le partenariat, pas seulement les incitations financières, ainsi que la gestion de la propriété intellectuelle, sont des facteurs clé du succès.

Dans d'autres situations, le partenariat recouvre une prestation de service dans laquelle le partenaire académique se comporte comme une infrastructure fournissant équipement, compétence ou objet de recherche pour l'industriel – entre autres les essais cliniques commerciaux relèvent en grande partie de ce cadre. *A contrario* une PME peut jouer le rôle de sous-traitant pour un laboratoire académique. Le respect des engagements contractuels et des délais, la production d'un résultat et l'assurance de qualité sont dans ce cas les facteurs clé prédominants.

Les modèles de partenariats « diachroniques » correspondent d'une part à l'émergence de structures privées à partir du tissu public, qui repose sur des incitations (ex l'appel d'offres émergence/maturation), des structures (ex les incubateurs) et des modalités de financement (ex Oséo-anvar) spécifiques. L'autre volet est représenté par le modèle de transfert, dans lequel une innovation développée en milieu académique dans sa phase initiale se poursuit en milieu industriel. Dans le domaine du médicament, ce transfert s'effectue volontiers entre l'étape de la découverte du médicament et le développement préclinique, ou lors de l'étape translationnelle entre développement préclinique et clinique. Sans doute faut-il rappeler qu'un certain nombre de médicaments mis sur le marché ont une origine académique, et pas seulement dans le domaine des biotechnologies.^[21]

Enfin la nature du partenaire influe sur le type de partenariat engagé, ses attentes et les difficultés rencontrées.

3.1. Industrie pharmaceutique

Pour un industriel du médicament, l'important est de rechercher un partenaire entrant dans le cadre d'un projet défini, sur la base de l'excellence et de sa volonté et de sa capacité à mener un projet compétitif en partenariat. En revanche les contraintes géographiques, quoique non négligeables, sont moindres pour cette industrie mondialisée, et les pôles régionaux ou nationaux ont une valeur plus par leur capacité à atteindre l'excellence plutôt que par la proximité des acteurs, par l'emploi d'une même langue ou d'un système réglementaire ou législatif communs.

Les principaux domaines de collaboration sont l'identification et la validation de nouvelles cibles, la création et l'emploi de modèles animaux pertinents, l'accès à une technologie (imagerie), la pharmacogénomique, la bioinformatique, le mécanisme des maladies ou l'identification et la validation des biomarqueurs, et bien entendu les essais cliniques.

Les incitations financières, pour appréciables qu'elles soient (et elles sont habituellement moins marquées que pour les PME), ne sont pas non plus déterminantes. C'est donc le domaine de

compétence et l'excellence scientifique qui restent les critères de choix du partenaire. Cependant le succès réel du partenariat suppose d'autres atouts, dont la conformité du travail effectué au plan contractuel, la production d'un résultat, le respect des délais, la confidentialité, la culture de la propriété intellectuelle, et la capacité des structures administratives à gérer ce partenariat.

Autrement dit, le facteur humain est capital dans le succès du partenariat, et l'un des souhaits exprimés repose sur l'acquisition par les chercheurs académiques d'une culture entrepreneuriale plus centrée sur le projet, la mise à disposition de managers chargés de gérer ces projets, et l'adaptation des procédures administratives afin de fluidifier la passation de contrats et d'optimiser la gestion de la propriété intellectuelle entre les exigences du brevet et celles de la publication. Les contacts et engagements personnels, au niveau du management des deux partenaires, sont également un facteur de succès.

3.2. PME de biotechnologie

Les attentes des PME de biotechnologie en matière de partenariat sont en partie similaires à celles des industriels de la pharmacie, mais avec un certain nombre de spécificités liées à leur métier, à leur dimension, à leurs moyens financiers ou à leur capacité de management, et surtout à leur étroite imbrication avec le transfert sous ses deux aspects – depuis le milieu académique, et vers l'industrie pharmaceutique.

Le tissu d'où émerge ce transfert est constitué des universités et instituts de recherche qui, à la différence de leurs homologues nord-américains, ne se comportent pas suffisamment en entrepreneurs gérant les retombées de sa propriété intellectuelle et la création d'entreprises émergentes. Pourtant la Loi sur l'Innovation et la recherche (1999) permet au chercheur de se comporter en entrepreneur selon des modalités voisines de celles du Bayh-Dole Act, et une centaine de chercheurs en ont bénéficié dans le domaine de la biologie. L'absence d'affichage stratégique au niveau de l'institution, la crainte de restreindre sa liberté pour les chercheurs, le défaut d'assurance-qualité, de culture managériale et de structures de soutien à la gestion des projets contribuent à faire du transfert un objectif secondaire de la recherche académique, opportuniste plutôt que stratégique. S'y ajoutent les difficultés d'accès au brevet, et aux capitaux d'amorçage. Cependant un réel progrès est en cours en France, fondé sur le support au transfert de technologie (pôles dans les institutions publiques, Oséo-anvar), sur les bio-incubateurs, sur des financements incitatifs de l'ANR, et sur des changements culturels.

Le transfert entre PME de biotechnologie et département de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique ne fonctionne pas en France très efficacement, du fait du peu de visibilité internationale des PME de biotechnologie françaises, du

manque de formation des managers de biotechnologie, et d'intérêts divergents entre industrie pharmaceutique, PME de biotechnologie et investisseurs. Cependant des progrès sont également à l'oeuvre, grâce en particulier aux interfaces que sont France-Biotech et le LEEM-biotech, et aux pôles de compétitivité qui ont permis de sceller des contacts et collaborations.

Pour les sociétés de biotechnologie, la proximité géographique est en effet l'un des éléments favorisant le partenariat, ce qui donne un sens supplémentaire à la mise en place de pôles (génopôles, cancéropôles, pôles de compétitivité). Ceci repose sur la forte intégration des PME dans le tissu académique local dont elles émergent le plus souvent, mais aussi sur la facilité des déplacements, sur l'usage d'une même langue, sur un cadre juridique et réglementaire commun. L'existence de structures de soutien aux jeunes entreprises capables d'aider leurs managers, qui sont souvent de formation scientifique, dans les démarches administratives, contractuelles et dans la gestion de la propriété industrielle, constitue un soutien important. A l'extrême, certains excès de protection des jeunes entreprises peuvent conduire à maintenir artificiellement en vie un projet non viable sur le marché, ce qui suppose qu'une fois le soutien accordé à l'entreprise, il fasse l'objet d'une évaluation.

Les incitations au partenariat ont elles aussi un plus fort impact sur les PME, et ces dernières reçoivent des soutiens plus importants que les grandes entreprises. Les choix faits en termes de mesures incitant au partenariat à l'échelle régionale, nationale ou Européenne sont donc cruciaux car ils orientent les capacités de ces PME à innover et à se développer. Ceci est tout particulièrement important pour les PME de biotechnologie françaises qui, si elles croissent en nombre et sont à peu près aussi nombreuses qu'au Royaume-Uni, ont beaucoup plus de difficulté à se développer : leur nombre de salariés reste très inférieur à ce qu'il est au Royaume Uni et plus encore aux Etats-Unis, et elles ne parviennent que rarement à atteindre le stade du développement clinique.^[22] A ce propos, le défaut de sites de production de biomédicaments, même pour les lots cliniques, est une faiblesse de la France qui sera évoqué plus loin avec la qualité des infrastructures.

Cependant, malgré le rôle crucial des incitations financières au partenariat, certains appels d'offres sont jugés peu adaptés par les PME, soit qu'ils supposent une charge de travail trop lourde lors de la soumission ou lors de la passation des contrats avec les partenaires (c'est en particulier le cas pour les projets intégrés du 6^e PCRDT), soit que leur délai (volontiers une année ou plus entre candidature et obtention des crédits) est peu compatible avec la réactivité et la visibilité financière et scientifique d'une PME.

Enfin les PME ont également des préoccupations en ce qui concerne leur place dans le programme IMI, qui vise à développer les partenariats public-privé et les partenariats entre plusieurs

industriels au stade précompétitif du développement du médicament (modèles pour l'étape de drug discovery, définition et validation de biomarqueurs, modèle de prédiction de l'efficacité et de la toxicité). Cependant ce modèle s'applique aux industries – pharmaceutiques ou de biotechnologie – développant des agents thérapeutiques, pas à celles qui développent des outils de diagnostic ou aux PME fournissant des services et des outils, dont le secteur compétitif correspond au domaine précompétitif pour les drug developers.

3.3. Partenaire institutionnel : l'exemple du CEA

Sur le versant institutionnel, l'exemple du CEA fournit quelques indications quant aux attentes et difficultés rencontrées en matière de partenariat. Le CEA a une forte culture de transfert vers l'industrie dans le domaine du nucléaire, mais aussi une expérience des partenariats dans le domaine des sciences du vivant en particulier autour de trois axes, l'imagerie préclinique en pharmacologie, l'analyse de la structure des biomolécules, le développement d'outils de diagnostic et de biopuces. Outre l'excellence scientifique et la mise à disposition de technologies de pointe, les facteurs clé du partenariats sont la culture mixte chercheur/ingénieur (avec une mobilité entre milieu académique et industriel) orientée vers la réalisation d'un projet, une politique de propriété intellectuelle forte, prioritaire par rapport à la publication, et une politique d'investissement appropriée. De plus des actions marketing et de prospective, un environnement politique favorable (dont le pôle de compétitivité Meditech-santé) et l'intérêt des industriels permettent de concrétiser ces possibilités de partenariat.

Dans les partenariats avec les sociétés de biotechnologie, les principales difficultés relèvent du management de ces PME dans la négociation et de la gestion de la propriété industrielle commune, de son devenir en cas de liquidation, et plus généralement du pilotage du projet. Les partenariats avec les industries (isolées ou réunies en consortium) du médicament ne soulèvent pas de difficultés particulières dans le pilotage et la négociation, plutôt dans l'exploitation du matériel produit ou de la connaissance générée en cas de résultat négatif, et la traçabilité de cette collaboration dans le développement industriel qui en résulte. Lorsque plusieurs organismes de recherche publics interviennent dans le partenariat, des difficultés supplémentaires apparaissent en relation avec l'incompatibilité des accords-cadre pour les règles et l'exploitation de la propriété intellectuelle, l'absence de circuit de décision unique concernant les clauses juridiques, et des délais beaucoup trop longs en particulier pour les PME.

Il est donc nécessaire de promouvoir la formation des chercheurs à la propriété intellectuelle, l'harmonisation des accords cadre, l'instauration d'un guichet unique permettant une signature

rapide des contrats, s'appuyant par exemple sur un modèle issu des pôles de compétitivité.

4. Hors de France : réseaux de recherche clinique

Concernant les étapes précliniques, un certain nombre de modèles de succès sont fondés sur des regroupements géographiques de compétences connexes portées par l'industrie pharmaceutique, les sociétés de biotechnologie et le milieu académique. Comme nous l'avons mentionné, les plus visibles en Europe sont la Medicon Valley couvrant depuis 1995 le Danemark et le sud de la Suède, le Top Institute Pharma (TIPharma) au Pays-Bas développé depuis 2004, ou encore les pôles de biotechnologie de Munich ou d'Oxford-Cambridge-Londres.

La solution des pôles avancée dans le domaine expérimental n'est cependant plus valide dès lors que l'on passe au domaine de la recherche clinique, où le facteur limitant est le recrutement des patients, nécessairement distribués sur tout le territoire. La difficulté dans ce domaine est de permettre un accès aux patients efficace mais distribué et inséré dans le système de santé, tout en centralisant un certain nombre de ressources. Plusieurs initiatives étrangères ont permis d'illustrer certains aspects de ces partenariats dans le domaine clinique.

4.1. EORTC

L'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer^[23]) est un opérateur académique capable de jouer le rôle de promoteur d'essais thérapeutiques Européens dans le domaine du cancer, avec une organisation centralisée – toute l'infrastructure (assurance qualité, affaires réglementaires, monitoring) étant établie autour d'un centre de traitement de données à Bruxelles – relayée dans les différents pays européens par des réseaux investigateurs pour chaque type de cancer. L'objectif de l'EORTC est d'effectuer des essais cliniques indépendants afin d'améliorer les stratégies thérapeutiques, médicamenteuses, radiothérapeutiques et chirurgicales, dans le domaine du cancer. Un conseil scientifique permet à l'EORTC de générer ses protocoles d'essais cliniques et de décider de leur réalisation. L'EORTC a une grande expérience de partenariat avec l'industrie, soit par des contrats de partage des tâches dans des essais de stratégie thérapeutique indépendants conçus et promus par l'EORTC, soit lorsqu'il agit en prestataire de service réalisant pour l'industrie des essais Européens « clé en mains » dans la perspective d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Son activité et ses compétences sont exemplaires en Europe car il est actuellement le seul promoteur institutionnel ayant une expérience suivie de la promotion d'essais multinationaux, et dispose d'un excellent bilan tant sur le plan de sa production scientifique que du niveau de qualité des essais qu'il conduit.

4.2. GEREQ

Le modèle canadien du GEREQ (Gestion de Recherche Clinique Québec^[24]) repose lui aussi sur une infrastructure de gestion de données, assortie de procédures de monitoring et d'assurance qualité, prolongée par un maillage de centres d'investigation implantés dans les Hôpitaux de la province, et couplée à des réseaux scientifiques thématiques. Développé avec des fonds publics, ce programme se décline dorénavant sous deux facettes hébergées sous un même toit et proposant des prestations à partir de la même plate-forme de traitement de données, GEREQ pour des projets académiques, et ID-Globe – modèle d'émergence – société de droit privé fournissant une prestation aux partenaires industriels. A la différence de l'EORTC, Gereq ne se comporte pas comme un promoteur ou un concepteur de projets scientifiques, mais seulement comme une infrastructure limitant sa prestation au traitement des données, au monitoring, à l'assurance qualité et à la formation. La conception du protocole, le traitement statistique et l'exploitation des résultats sont laissés à l'investigateur ou au réseau thématique.

4.3. Orphanet

Orphanet^[25] est une initiative couvrant les maladies rares, associant patients, milieu académique et industrie, qui a permis de développer entre autres un outil de communication avec les patients et les professionnels sur les maladies rares et un outil de transfert et de partenariat public-privé (OrphanXchange, décrit plus haut) mettant en relation des porteurs de projets précliniques avec des acteurs capables de mener le développement clinique.

Plus récemment, Orphanet a développé un registre Européen de patients porteurs de maladies rares et volontaires pour participer à des essais cliniques. Ce modèle fondé sur l'implication active des patients dans le développement des traitements de leur propre maladie est exemplaire, reposant sur une relation de confiance et un comportement proactif et altruiste de patients particulièrement éduqués et informés. Etendre ce modèle à d'autres pathologies chroniques serait extrêmement profitable à tous les partenaires de la recherche clinique.

4.4. Des modèles pour la recherche clinique en France et en Europe

Le modèle de l'EORTC comme celui de GEREQ, ainsi que l'accès facilité aux patients que fournit Orphanet, ouvrent des pistes de réflexion quant à l'organisation de la recherche clinique en Europe, nécessairement structurée au sein du secteur public, et supposant un couplage entre d'une part infrastructures intégrées à l'échelle de l'Europe,^[26] mettant à disposition les outils de la recherche clinique pour l'ensemble des spécialités, et d'autre part des réseaux thématiques : réseaux scientifiques pour définir le

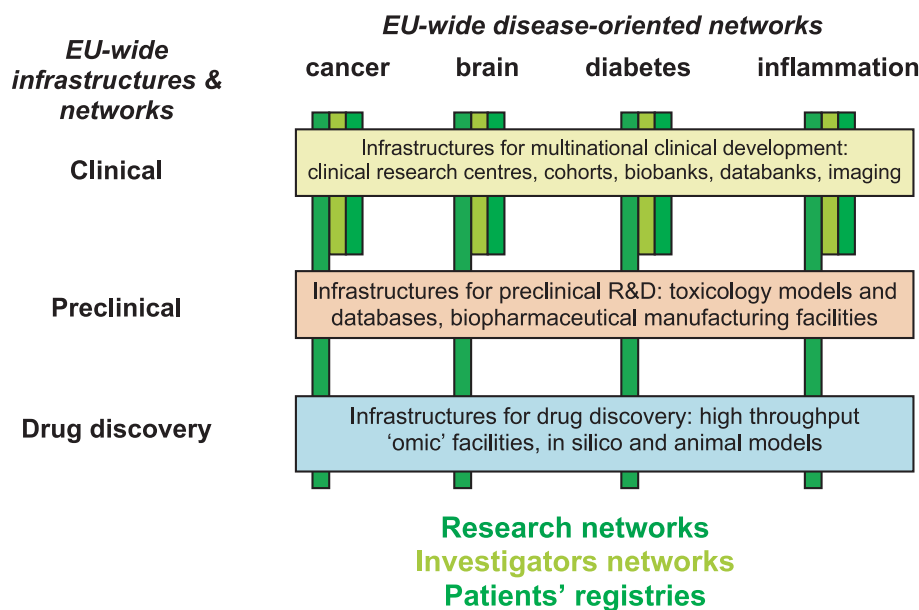


Fig. 1. (d'après^[27]) Organisation à l'échelle de l'Europe d'infrastructures et de réseaux pour le développement de médicaments innovants.

contenu scientifique des projets précliniques et cliniques puis en assurer la publication et la valorisation, réseaux d'investigateurs et registres de patients pour assurer le recrutement et la réalisation des essais (figure 1).

Comme le souligne le volet « Efficacité » d'IMI, la qualité des infrastructures publiques européennes sera un élément clé de sa compétitivité et de son attractivité pour le secteur académique comme industriel.

5. Infrastructures

Les infrastructures constituent en effet un élément clé dans la stratégie de développement de partenariats public-privé. Une infrastructure développée dans le secteur académique fournit l'accès à des projets issus du monde académique comme industriel. De même, le secteur industriel peut décider de la mise sur pied d'infrastructures communes afin de faciliter son développement à un stade précompétitif, ou même dans le secteur compétitif si leur acquisition nécessite une masse critique. Les trois étapes de développement du médicament supposent des infrastructures spécifiques.

5.1. L'étape d'identification des cibles et des agents thérapeutiques

La France s'est dotée au travers des génopôles d'un certain nombre de plateformes de génomique fonctionnelle, de transcriptomique et de protéomique. C'est cependant ce dernier aspect

qu'il conviendrait de développer particulièrement dans la mesure où les cibles thérapeutiques, et souvent les agents thérapeutiques eux-mêmes, appartiennent à la classe des protéines. Il est donc nécessaire d'établir des infrastructures à haut débit, accessibles au milieu académique ou industriel, capables d'en analyser la structure, la conformation, les modifications post-traductionnelles, les interactions protéine-protéine ou protéine-ligand afin de prédire l'efficacité ou la toxicité.

La mise à disposition de modèles animaux (transgéniques ou non) et d'outils pour le développement de biomarqueurs dans ces modèles, y compris l'imagerie fonctionnelle chez l'animal, fait également partie des infrastructures nécessaires. Enfin les outils capables d'intégrer la physiopathologie de systèmes biologiques complexes sont également un levier puissant dans la prédiction de l'efficacité.

5.2. L'étape du développement préclinique

Les principaux besoins en termes d'infrastructures pour le développement préclinique concernent, outre les modèles animaux, le domaine de la toxicologie, en s'appuyant sur des modèles prédictifs, l'exploitation optimale de bases de données partagées, le développement de biomarqueurs prédictifs de la toxicité – y compris l'imagerie animale. Enfin un facteur limitant est le faible équipement du territoire national en unités de fabrication de lots cliniques de produits biopharmaceutiques.^[28] Ces unités de production, très onéreuses et exigeant un haut niveau de qualification professionnelle, pourraient faire l'objet de choix stratégiques

en matière d'infrastructures destinées à promouvoir l'innovation biotechnologique en France, qui reste par ailleurs le premier producteur de médicaments conventionnels en Europe. En revanche la France est en train de s'équiper, en s'appuyant en particulier sur le savoir-faire de l'Établissement Français du Sang, et avec les centres d'investigation clinique en biothérapie, de capacités de développement préclinique et clinique de thérapie génique, cellulaire et tissulaire.

5.3. L'étape du développement clinique

L'accès aux patients, et la qualité de l'investigation et des données sont les facteurs clé de la réussite en matière de recherche clinique, et le domaine où la compétitivité de la France et de l'Europe doit se manifester, en particulier en regard des pays émergents. Ceci suppose des infrastructures distribuées – dans la mesure où les patients sont distribués – garantissant la qualité de l'investigation et du recueil des données clinique, mais aussi des centres de ressources biologiques et des centres d'imagerie humaine de haute technicité.

Les capacités en termes de recherche clinique occupent une position particulière dans le partenariat entre secteur académique et industriel, dans la mesure où le partenariat est inévitable pour le développement clinique du médicament. Parallèlement, la recherche clinique académique éprouve la nécessité de mieux se structurer pour plus d'efficacité devant la complexité des tâches dévolues aux investigateurs et aux promoteurs dans le nouveau contexte législatif et réglementaire français et européen.^[29] Il en découle des initiatives simultanées qui, à condition de les rendre cohérentes, peuvent améliorer l'organisation de la recherche clinique en France.

Le milieu académique a connu plusieurs vagues de structuration de la recherche clinique avec le développement d'infrastructures en milieu hospitalier ou péri-hospitalier : les Centres d'Investigation Clinique (CIC) dans les Hôpitaux en partenariat avec l'INSERM, puis les CIC-Biothérapie afin de promouvoir les thérapies cellulaire et génique, les CIC-Epidémiologie Clinique afin de mener des études hors de l'Hôpital, les Centres d'Innovation Technologique (CIT) centrés sur le développement des technologies pour la santé, les Unités d'Essais Cliniques (UEC) afin d'assurer la méthodologie, le traitement des données, le monitoring, le traitement statistique. Dans un second temps, ces centres se sont structurés en réseaux (réseau des CIC) afin d'harmoniser les pratiques, de définir des procédures communes, de mettre en commun un certain nombre de moyens et d'interagir avec des partenaires Européens. En même temps des sous-réseaux thématiques apparaissaient en leur sein afin de partager le contenu scientifique et de promouvoir les études multicentriques : réseaux scien-

tifiques, réseaux d'investigateurs, registres et cohortes de patients. Enfin la troisième vague de structuration répond aux exigences récentes vis-à-vis du promoteur institutionnel qui, s'il doit pouvoir mener à bien son rôle, doit disposer de ressources et de compétences considérables. Les Délégations à la Recherche Clinique se sont ainsi regroupées au niveau inter-régional (DIRRC). Cependant il reste nécessaire de proposer l'apport de compétences supplémentaires (traitement de données, monitoring, affaires réglementaires, vigilance, assurance qualité) pour permettre à tous les promoteurs institutionnels, mais aussi aux promoteurs académiques européens ou aux PME de biotechnologie et de dispositif médical de jouer pleinement leur rôle. De ce point de vue, le renforcement des coordinations de réseaux nationaux d'infrastructures pourrait, en les dotant des capacités de soutien aux promoteurs, permettre la mise à disposition de ces compétences pour ces multiples institutions et PME.

Parallèlement, le milieu industriel souhaite modifier son interface avec les investigateurs, les centres de recherche clinique et l'administration hospitalière au travers de la création du CE-GEPS (Centre de Gestion des Essais Cliniques des Produits de Santé) qui agit comme un guichet unique pour des études multicentriques en facilitant les formalités administratives, l'établissement des conventions financières, le recrutement des patients, l'efficacité et la qualité de l'investigation. Pour ce faire, le CE-GEPS dispose d'une coordination (un GIP) et de relais dans les interrégions, ainsi que de moyens (dérivés de la taxe versée à l'AFSSAPS par l'industrie) qui lui permettront de s'appuyer sur les administrations, infrastructures et réseaux existants, ou de développer ses outils propres afin d'optimiser l'efficacité des essais industriels.

L'infrastructure nécessaire au développement clinique comprend également les registres de patients comme ceux développés par Orphanet dans les maladies rares, et les Centres de Ressources Biologiques, qui permettent aux acteurs académiques et industriels de disposer d'échantillons de qualité couplés à des données clinique, et dont la mise en réseau à l'échelle européenne,^[30] puis globale sous l'impulsion de l'OCDE, constitue une économie de moyens et un gain d'échelle considérables.

6. Recommandations

À l'issue de cette table ronde, plusieurs axes de recommandations ont émergé afin de faciliter les partenariats public-privé dans le domaine de la Recherche et du développement du médicament, et de promouvoir l'intégration de la France dans les objectifs du programme de partenariat européen Innovative Medicines Initiative.

6.1. Par une action au niveau des personnes

Afin d'établir les bases d'une culture commune de la gestion de projet et de la propriété intellectuelle, et de promouvoir une nécessaire transdisciplinarité :

- par des actions de formation des différents acteurs (chercheurs, mais aussi administration publique) à la gestion de projets partenariaux en conformité avec les objectifs du contrat, les délais, l'assurance qualité et la production de « livrables »,
- par des possibilités de mobilité bidirectionnelle entre secteur public et privé,
- par la mise sur pied d'une formation spécialisée de médecine translationnelle^[31] ou de médecine pharmaceutique permettant de disposer de compétences dans les étapes de découverte des cibles, du développement préclinique, des essais cliniques et du management.

6.2. Par des outils financiers incitatifs

En s'appuyant sur les appels d'offres existant au niveau de l'ANR ou des aides d'Oseo-anvar pour l'étape préclinique, mais en développant aussi

- des incitations au développement partenarial de la preuve du concept clinique (Phase I et IIa) pour les produits innovants et/ou issus des biotechnologies afin de faciliter l'accès des PME françaises au développement clinique,
- un renforcement des aides au développement préclinique afin d'assurer en particulier la conformité aux exigences réglementaires imposées pour aborder la phase clinique,
- des outils de financement partenariaux^[32] de grands essais de phase 4 évaluant, pour les produits déjà commercialisés, les stratégies thérapeutiques ou les populations de sujets répondeurs (incluant la pharmacogénétique), disponibles pour des études européennes^[33] telles que celles menées par l'EORTC dans le domaine du cancer.

6.3. Par un meilleur suivi et une réelle évaluation des projets d'émergence

Afin d'éviter de maintenir le soutien public à des projets à vocation industrielle non viables.

6.4. Par des mesures structurantes

Telles que

- la mise sur pied de réseaux d'investigateurs afin de faciliter la réalisation des études cliniques (ce que l'EMA fait pour la pédiatrie en Europe), en les couplant à des registres de patients,
- renforcer les coordinations des réseaux thématiques existants ou en développement par la formation et le recrutement de chercheurs-cliniciens spécialisés.

6.5. Par le développement des infrastructures

Équipements, compétences et assurance qualité – qui conditionnent l'attractivité du territoire pour les projets de recherche et de développement académiques comme industriels, et garantissent la qualité de leur réalisation, en particulier :

- la protéomique et la pathologie moléculaire,
- la biologie structurale et l'interface chimie - biologie,
- la production de biomédicaments,
- les centres de biothérapie,
- l'imagerie fonctionnelle préclinique et clinique,
- la coordination des réseaux d'infrastructures de recherche clinique (CIC-CIT-Unités d'Essais Clinique) afin de la doter de ressources centralisées, en particulier de traitement de données, et l'adapter à des coopérations européennes au travers du programme ECRIN,
- le support aux PME dans leur rôle de promoteur d'essais cliniques,
- la mise en réseau des Centres de Ressources Biologiques à l'échelle nationale et européenne.

6.6. Par un maillage géographique adapté aux PME et aux acteurs académiques

Favoriser le partenariat au niveau des pôles en confiant à ces derniers une réelle autonomie dans la gestion de projets partenariaux de dimension limitée mais servant de base à des activités d'émergence, de transfert, et d'initiation de partenariats à plus grande échelle, modifiant ainsi les capacités de management des PME, la culture du milieu académique, et orientant la stratégie des partenaires publics vers la valorisation de l'innovation.

6.7. Par une incitation au brevet et une harmonisation de son cadre juridique

Par la mise en place d'un brevet européen standardisé et à bas coût favorisant l'innovation,

- en valorisant, dans l'évaluation des chercheurs, l'obtention de brevets à un niveau au moins égal à celui de la publication,
- en proposant des contrats-type pour les partenariats.

6.8. Par le développement de compétences dans la gestion des projets et la mise sur pied de guichets uniques

- En fournissant une formation au management de projets dans le parcours des scientifiques et des administrateurs de la recherche publique et hospitalière,
- en mettant à disposition des managers de projet pour les entreprises émergentes comme pour les projets partenariaux,
- en développant des interfaces fonctionnant comme un guichet unique et facilitant la réalisation des projets (comme proposé dans le CEGEPS pour les études cliniques),
- en s'appuyant sur un partenariat avec l'institution ou le réseau plutôt qu'avec le scientifique ou l'investigateur isolé moins au fait des arcanes juridiques ou contractuelles,
- en développant les exigences en termes d'assurance qualité, voire de certification, dans le milieu académique, et en diffusant le modèle du label Carnot,
- en sortant de la complexité au travers d'une harmonisation des contrats, des coûts, et en s'appuyant sur un référent public unique pour les partenariats impliquant plusieurs acteurs académiques.

Participants

Allain H. (Faculté de Médecine, Rennes), Amédée-Manesme O. (Paris Biotech), Aymé S. (Inserm), Boubekeur K. (Hoffmann Laroche Ltd), Chabrier P.-E. (Groupe Ipsen), Clément B. (Inserm Transfert), Collet J.-P. (Gereq, Montréal, Canada), Deregnacourt J. (Ministère de la Recherche), Habert Ortoli E. (AP-HP), Halioua E. (Arthur D. Little), Hamelin B. (Astra Zeneca), Juillet Y. (Leem), Lacombe D. (EORTC Data Center, Bruxelles, Belgique), Lassale C. (Leem), Longuet M. (Ministère de la Recherche), Pletan Y. (Pfizer), Vasmant D. (Sanofi-Aventis), Vincent C. (CEA, Paris).

Références

1. Innovation or Stagnation? Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html
2. Zerhouni E. The NIH Roadmap. *Science* 2003; 302: 63-72
3. Zerhouni E. Translational and clinical science – time for a new vision. *NEJM* 2005; 353: 1621-3
4. Fischer A, Borensztein P, Roussel C. The European rare disease therapeutic initiative. A PPP is promoting research on new treatments for rare diseases. *PLoS Medicine* 2005; 2: e243
5. Frantz S. PPPs succeeding in tackling neglected diseases. *Nature Rev Drug Discov* 2005; 4: 796
6. Rawlins MD. Cutting the cost of drug development ? *Nature Rev Drug Discov* 2004; 3: 360-4
7. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug-safety board. *NEJM* 2006; 354: 194-200
8. <http://www.medicchildren.net/>
9. Donnelly F, Jehenson P. European Technology Platform on Innovative Medicines. *Int J Pharm Med* 2005; 19: 153-61
10. SRA on http://europa.eu.int/comm/research/fp6/index_en.cfm?p=1_innomed
11. <http://www.agence-nationale-recherche.fr>
12. Stossel TP. Regulating academic-industrial research relationships – solving problems or stifling progress ? *NEJM* 2005; 353: 1060-5
13. <http://www.orphanxchange.org/>
14. <http://www.pactepourlarecherche.fr/presse/2005/aaccarnot.pdf>
15. <http://www.competitivite.gouv.fr>
16. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates ? *Nature Rev Drug Discov* 2004; 3: 711-5
17. Nissim A, Gofur Y, Vesselier S *et al.* Methods for targeting biologicals to specific disease sites. *Trends Mol Med* 2004; 10: 269-74
18. Fishman MC, Porter JA. A new grammar for drug discovery. *Nature* 2005; 437: 491-3
19. Singer E. Personalized medicine prompts push to redesign clinical trials. Editorial, *Nature Med* 2005; 11: 462
20. The Royal Society. Personalised medicines : hopes and reality. September 2005, pp 1-52. Access through <http://www.royalsoc.ac.uk/document.asp?id=3780>
21. Couvreur P *et al.* EUFEPS report : contribution of academic research to discovery and development of medicines : current status and future opportunities. *Eur J Pharm Sci* 2005; 24: 245-52
22. Marionnet AV. PME, innovations technologiques et secteurs d'application. *Pharma-Biotech. OSEO-ANVAR, Direction Technologie Projets Européens*, pp 1-43 (2004)
23. <http://www.eortc.be>
24. <http://www.gereq.net>
25. <http://www.orpha.net>
26. Demotes-Mainard J, Ohmann C : European Clinical Research Infrastructures Network : promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet* 2005; 365: 107-108
27. Demotes-Mainard J. *et al.* How to exploit existing assets and resources in Europe ? Report of the stakeholders forum on 'How to establish a European Technology Platform for innovative medicines', Barcelona, April 21-22 (2005)
28. LEEM/AD Little. Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique. Comité Biotechnologie du Leem, 28 novembre 2005
29. Demotes-Mainard J, Chêne G, Libersa C, Pignon JP : Clinical research infrastructures and networks in France : report on the french ECRIN workshop. *Thérapie* 2005; 60: 183-99
30. Clément B, Grimaud JA, Deleuze JF, Postaire E. Le réseau des Centres de Ressources Biologiques Humains. Une infrastructure essentielle pour la recherche biomédicale en Europe. *Thérapie* 2005; 60: 351-4
31. Fitzgerald GA. Anticipating change in drug development : the emerging era of translational medicine and therapeutics. *Nature Rev Drug Discov* 2005; 4: 815-8
32. Vlahakes GJ. The value of phase 4 clinical testing. *NEJM* 2006; 354: 413-5
33. Remuzzi G, Schieppati A, Boissel JP, Garattini S, Horton R: Independent clinical research in Europe. *Lancet* 2004; 364: 17232-6

Correspondance et offprints : Jacques Demotes-Mainard, Ministère de la Recherche, DGRI - A5 1 rue Descartes, 75231 PARIS cedex 05.
E-mail : demotes@bordeaux.inserm.fr