



Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français

Ariane Alla, Jean Beuve et Baptiste Savatier^(*)

La crise sanitaire de la Covid-19 a mis en lumière plusieurs insuffisances du secteur de la santé en France. La recherche d'un vaccin a ainsi montré que la France, pays inventeur du vaccin, peine à exister dans cette course à l'innovation. Par ailleurs, en termes d'approvisionnement, cette crise a révélé la grande dépendance de la France à la Chine (Aghion *et al.*, 2020). L'objet de ce *Focus* est de présenter un panorama descriptif de la position de la France sur le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique, de sa genèse jusqu'à son exportation. L'ensemble des faits stylisés qui y sont présentés permettent d'étayer un constat central : celui d'un important retard français dans le secteur de l'innovation et de la production pharmaceutique.

1. Introduction

L'industrie pharmaceutique est un modèle d'innovation permanente ; les savoirs et les progrès dans ce domaine sont continus et tous les nouveaux médicaments récents trouvent leur source dans l'avancée des connaissances en matière de fonctionnement du système immunitaire et de génétique. Par exemple, l'élucidation du rôle joué par certaines molécules du système immunitaire et la possibilité de les cibler avec des anticorps spéciaux a permis de mieux contrôler certaines maladies. De la même manière, la découverte de la fonction de certains gènes, couplée à une meilleure maîtrise des outils de thérapie génique, permet aujourd'hui de lutter contre certaines maladies rares d'origine génétique. Ainsi, les biomédicaments⁽¹⁾

Ce Focus est publié sous la responsabilité de ses auteurs et n'engage que ceux-ci.

(*) Respectivement Conseil d'analyse économique (CAE) ; Conseil d'analyse économique (CAE) et Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne ; Conseil d'analyse économique (CAE).

(1) Les biomédicaments (ou médicaments biologiques) sont issus des biotechnologies et des connaissances acquises au cours des dernières décennies sur le génome humain. Il s'agit de produits biotechnologiques, pharmaceutiquement actifs et synthétisés par une source biologique (cellule vivante) ou extraites d'elle, et non obtenue par la chimie de synthèse.

occupent une part de plus en plus importante : 4 médicaments nouveaux sur 10 sont des biomédicaments (voir LEEM, 2020b). Par ailleurs, les nouveaux vaccins à ARN messager développés par Pfizer-BioNTech et Moderna, qui consistent à injecter seulement des molécules d'ADN ou d'ARN codant pour des protéines de l'agent pathogène plutôt que le virus dans sa forme atténuée, résultent également d'un processus d'innovation.

La conséquence de ces évolutions est un coût croissant de la recherche et développement (R&D) de l'industrie pharmaceutique. À titre d'exemple, le coût moyen de développement d'un médicament commercialisé était estimé à 802 millions de dollars en 2003 ; en 2016, il était de 2 558 millions de dollars (DiMasi *et al.*, 2003 et 2016). En effet, la recherche s'appuie sur des techniques de plus en plus sophistiquées et sur des essais cliniques plus coûteux de fait d'une méthodologie plus robuste et plus complexe. Ces coûts importants et l'incertitude associée aux résultats de la recherche font de l'innovation médicale un processus risqué. Ainsi, parmi les molécules identifiées par la recherche académique, seulement une sur dix mille atteindra la phase clinique (candidats médicaments), et seulement un sur dix de ces candidats médicaments deviendra un médicament commercialisé (voir LEEM, 2020b). Dans ce *Focus*, nous analysons comment se positionne la France sur les différentes étapes constitutives du cycle de vie du médicament. La première partie s'intéresse à l'innovation elle-même, c'est-à-dire sur les étapes de la recherche fondamentale, de la recherche appliquée, des dépôts de brevets et des essais cliniques. La seconde partie porte ensuite sur les phases de production des produits pharmaceutiques, ainsi que sur les capacités exportatrices des pays producteurs.

2. Innovation pharmaceutique : de la recherche fondamentale aux essais cliniques

Comme le soulignent Aghion *et al.* (2020), l'innovation ne se résume pas à un investissement en R&D à un moment donné qui se traduirait ensuite par une certaine probabilité d'obtenir un résultat ; c'est tout un processus qui se déroule en plusieurs étapes. Les premières sont celles de la recherche fondamentale (le « R » de R&D) qui n'est pas nécessairement brevetable et qui est essentiellement menée dans les laboratoires et les universités par des chercheurs qui répondent à des incitations qui ne sont pas purement monétaires. Viennent ensuite les étapes de la recherche appliquée et du développement (le « D » de R&D), davantage menée au sein des entreprises. C'est sur ces étapes, et leur financement, que porte la première partie de ce *Focus*.

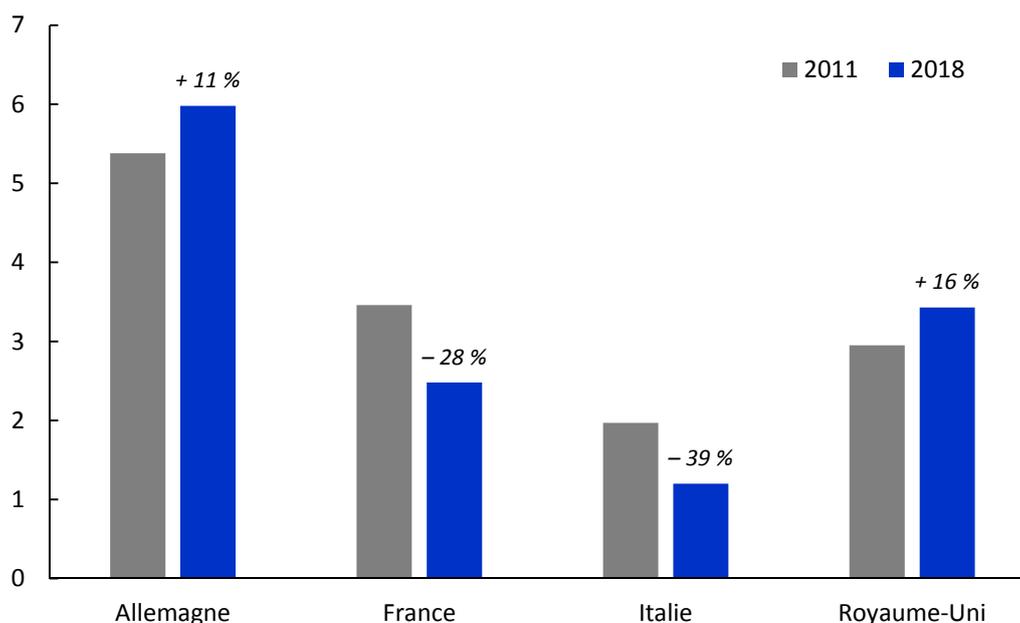
2.1. La phase de recherche fondamentale

La recherche fondamentale est particulièrement incertaine et tâtonnante. *De facto*, il est nécessaire que les chercheurs disposent d'une autonomie importante. Toutefois, il est aussi nécessaire qu'ils disposent de moyens suffisants pour poursuivre leurs travaux de recherche, en particulier à ce stade où le potentiel commercial des recherches est extrêmement incertain. Cela confère un rôle essentiel aux financements publics, notamment ceux concernant les laboratoires de recherches et les universités. À ce titre, le graphique 1 fait état d'une première faiblesse française concernant ces financements. Non seulement les fonds publics alloués à la recherche sont moindres que dans d'autres pays similaires, mais ils ont connu une baisse importante au cours de la dernière décennie : les montants ayant diminué de 28 % en France quand ils augmentaient de 11 % en Allemagne et de 16 % au Royaume-Uni, permettant à ce dernier de passer devant la France. Cette insuffisance de moyens produit également des effets néfastes en termes d'attractivité de la profession de chercheur : le salaire moyen de début de carrière en France s'établit à seulement 63 % du salaire moyen des pays de l'OCDE (Assemblée nationale, 2020).

Au-delà de la faiblesse des financements, un autre problème français réside dans la faible coopération entre les universités et les industries. En effet, la distinction entre recherche fondamentale et appliquée et leur répartition entre université et entreprises évoquées précédemment ne sont, l'une comme l'autre, pas aussi tranchées en réalité. À l'inverse, un facteur encourageant de l'innovation réside dans la capacité de

tisser et renforcer les liens entre recherche fondamentale et appliquée d'une part, et universités et entreprises d'autre part. Ces liens étroits facilitent la transformation de la recherche fondamentale en recherche appliquée et, *de facto*, la transformation des découvertes en produits commercialisables. Le graphique 2 montre que, ici encore, la France figure en mauvaise position dans le classement de collaboration entre université et industrie ⁽²⁾. Il est aisé de remarquer que les pays les plus novateurs (Suisse, États-Unis) sont évidemment dans les premières places de ce classement de collaboration université-industrie. Ces constats ne sont malheureusement pas nouveaux et avaient déjà été formulés par des travaux antérieurs (e.g. Aghion *et al.*, 2007).

**Graphique 1. Les crédits publics en R&D pour la santé
(en 2011 et 2018, en milliards de dollars constants 2015)**



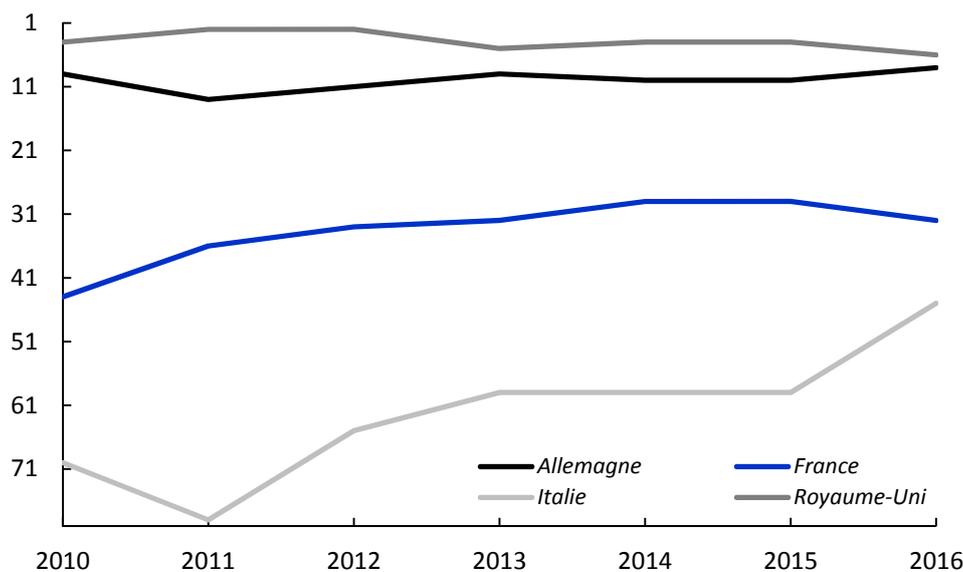
Lecture : En 2018, les crédits publics hors CIR en R&D pour la santé de la France s'élevait à 2,5 milliards de dollars, contre 3,5 en 2011 ; soit une diminution de 28 %.

Une attention particulière doit être portée quant au périmètre des données utilisées. Si ces données sont récoltées *via* un questionnaire distribué et rempli par chaque pays répondants, la manière de comptabiliser les crédits de R&D n'est pas toujours homogène. Afin de refléter au mieux les investissements de la France et de l'Allemagne, les crédits de R&D en santé ont été sélectionnés, ainsi que les crédits de R&D en santé participant à l'« avancement général des connaissances », qui sont très importants pour ces deux pays. À l'inverse, en Italie et au Royaume-Uni, les fonds alloués à l'avancement général des connaissances sont moins importants, et ces pays n'ont pas précisé la manière dont ces crédits sont ventilés entre les secteurs (santé, spatial, etc.). Par conséquent, les crédits de santé participant à l'avancement général des connaissances ne sont pas pris en compte pour le Royaume-Uni et l'Italie car ils sont non renseignés. Ce choix revient à sous-estimer les investissements du Royaume-Uni et de l'Italie mais l'enveloppe globale indiquée pour l'« avancement général des connaissances » étant plus élevée en France et en Allemagne, ne pas en tenir compte reviendrait à sous-estimer plus encore la France et l'Allemagne. Ces comparaisons internationales ne sont donc, comme souvent, pas parfaites mais n'altèrent en rien le constat suivant : entre 2011 et 2019, la France investit de moins en moins alors que nos voisins allemands et anglais le font de plus en plus.

Source : OCDE, *Government Budget Allocations for R&D*.

(2) Le classement de collaboration Université-Industrie est issu du rapport sur la compétitivité mondiale produit par le Forum économique mondial. Cet indice est construit via une enquête d'opinion menée au niveau national par le réseau d'instituts partenaires du Forum tels que les instituts de recherche ou universitaires, des organisations d'entreprises, des conseils nationaux de compétitivité ou encore des cabinets de conseil d'enquêtes. Pour cet indice, la question suivante a été posée : « Dans votre pays, dans quelle mesure les entreprises et les universités collaborent-elles en matière de recherche et développement ? » Le score de chaque pays est construit en agrégeant les réponses de chaque répondant, les réponses proposées allant de 1 à 7 [1 = ne collaborent pas du tout ; 7 = collaborent largement].

**Graphique 2. Collaboration Université-Industrie en R&D
(2010-2016)**



Lecture : En 2010, la France est classée 44^e dans la collaboration Université-Industrie en R&D, puis elle remonte le classement à la 29^e position en 2015 ; avant de rechuter à la 32^e place en 2016.

Source : Banque mondiale, *University-Industry Collaboration in Research and Development*.

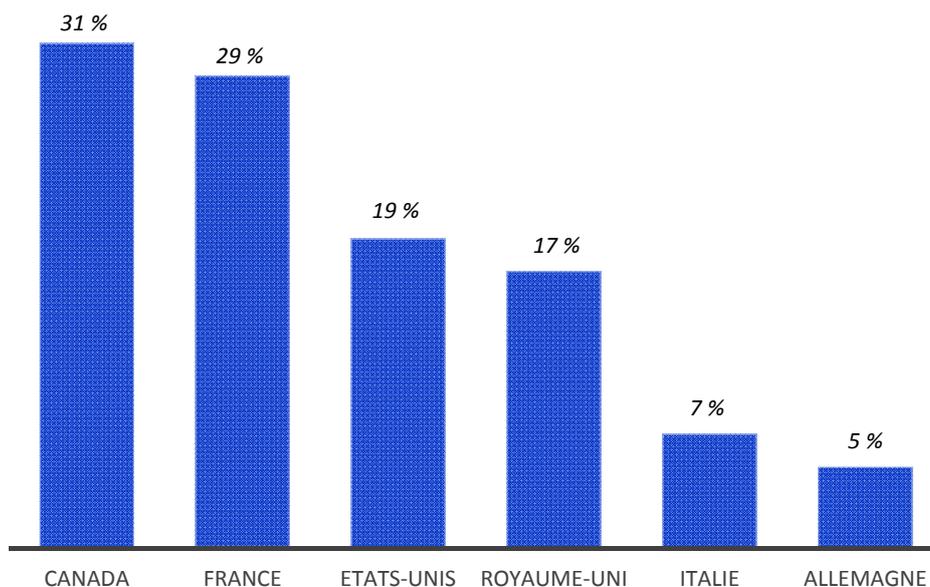
2.2. Recherche appliquée et financements

Comme évoqué précédemment, l'arrivée des biotechnologies et des thérapies géniques ont bouleversé les pratiques et le paysage de l'innovation pharmaceutique et son financement, la recherche et développement s'avérant de plus en plus difficile à financer (voir supra). Si les grandes entreprises établies ont des capacités de financement importantes, celles-ci ne disposent pas de capacités ou de compétences internes suffisantes pour investir dans tous les candidats potentiellement rentables. Cela nécessite pour ces entreprises de lisser leurs risques en pariant sur un nombre élevé de *start-ups* (jeunes entreprises innovantes sans modèle d'affaires défini) ou en collaborant avec des entreprises plus petites et plus agiles (à l'image des biotechs qui, elles, ont un modèle d'affaires défini, existent depuis parfois longtemps, voire sont cotées au NASDAQ ou au NYSE, à l'image de BioNTech). À l'inverse, ces petites entreprises (biotechs et PME ou ETI) ne peuvent pas diversifier leurs risques sur un grand nombre de projets et doivent donc bénéficier d'un soutien public plus important (pour plus de détails, voir Kyle et Perrot, 2021). Dans ce contexte, une façon de mesurer la position de la France dans le paysage de l'innovation pharmaceutique consiste alors à étudier la performance de son « écosystème d'innovations ».

Une difficulté dans la phase de R&D des *start-ups* réside dans le financement. Si celles-ci font appel au capital risque pour financer leur développement, elles ne font généralement pas de profit et leur survie dépend de la rapidité avec laquelle elles vont pouvoir se développer. Sachant que l'activité de recherche nécessite des financements importants sur une longue période (entre cinq et dix ans), garantir des financements pérennes sur une telle durée n'est pas toujours aisé. Le financement public de la phase d'amorçage en France est très important et efficace (voir graphique 3), qu'il vienne de l'État, des collectivités locales ou de la Banque publique d'investissement (Bpifrance). En 2015, Bpifrance a financé 500 entreprises de biotechnologies pour un montant de 206 millions d'euros (Abecassis et Coutinet, 2018). De même, les *start-ups* disposent de structures de valorisation, telles que INSERM-transfert ou encore les sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT) (Kyle et Perrot, 2021, *op. cit.*).

En revanche, les financements sont chroniquement insuffisants sur la durée de vie des *start-ups* et rendent la croissance des entreprises difficiles. France Biotech⁽³⁾ calcule en 2019 que 72 % des biotechs sont en recherche de fonds et qu'un tiers du temps des entrepreneurs est consacré à rechercher des fonds. Ainsi le secteur des biotechs français reste en retrait de ses homologues européens, que ce soit en nombre de *start-ups* financées (117 en 2019 contre 135 au Royaume-Uni) ou en montants alloués (ticket moyen de 9 millions d'euros en France contre 12 millions au Royaume-Uni et 16 millions en Allemagne) (cf. France Biotech, 2019) et la part des biotechs françaises dans le paysage européen est en diminution (cf. McKinsey, 2019). Cela s'explique notamment par le manque de financements nationaux, comme le suggère la comparaison de la structure capitalistique des biotechs françaises et américaines (voir graphique 4).

Graphique 3. Soutien public à l'amorçage (2016)

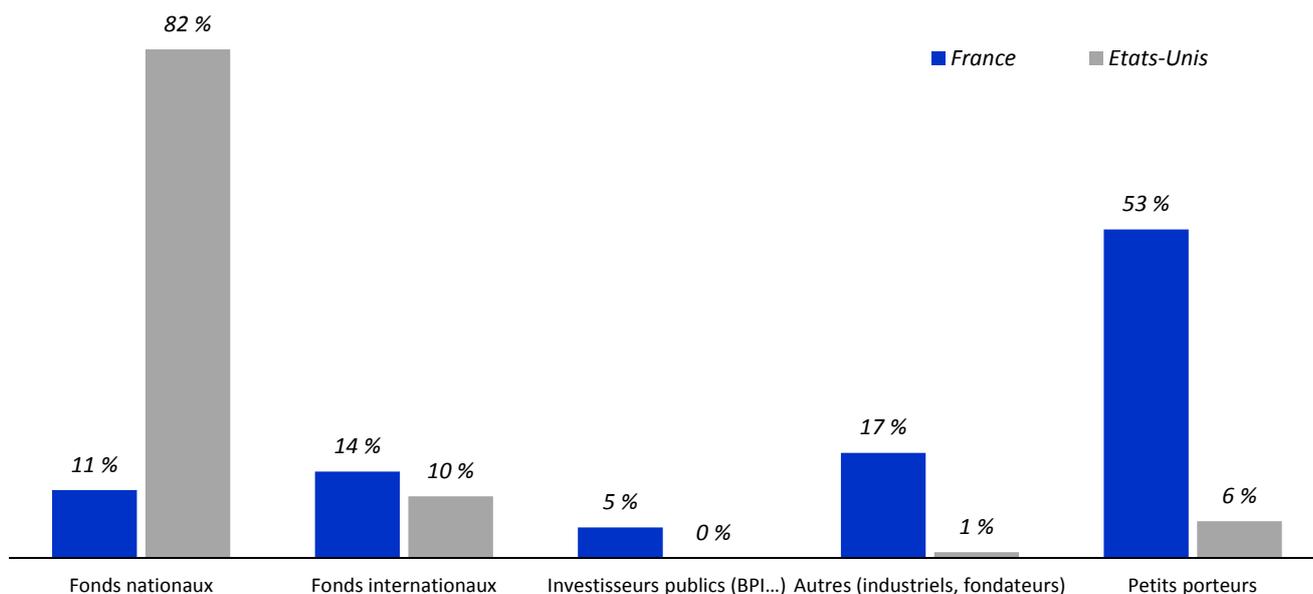


Lecture : 29 % des dépenses de R&D des *start-ups* de la *Health Tech* en France sont soutenus par des financements publics ou des incitations fiscales tels que le Crédit d'impôt recherche (CIR), le financement par la Banque publique d'investissement (BPI) ou encore Les programmes d'Investissement d'Avenir.

Source : *Panorama France Biotech*, Observatoire du CIR.

(3) Fondée en 1997, France Biotech est une association indépendante qui fédère les entrepreneurs de l'innovation dans la santé et leurs partenaires experts. Sa mission est de se positionner en animateur de l'écosystème de l'innovation en santé et en interlocuteur privilégié des pouvoirs publics en France et en Europe.

**Graphique 4. Structure capitalistique des biotechs et des medtechs
(comparaison France vs États-Unis, 2016)**



Source : France Biotech (2017)

2.3. Les brevets

Le brevet est une protection de l'innovation. Cette protection des droits de propriété joue un rôle indispensable car elle protège l'innovateur et ses rentes monétaires contre la menace d'imitation. Par conséquent, le nombre de brevets déposés constitue une métrique très fréquemment utilisée pour qui cherche à mesurer et comparer les capacités d'innovations des différents pays. C'est ce que nous faisons dans cette sous-partie.

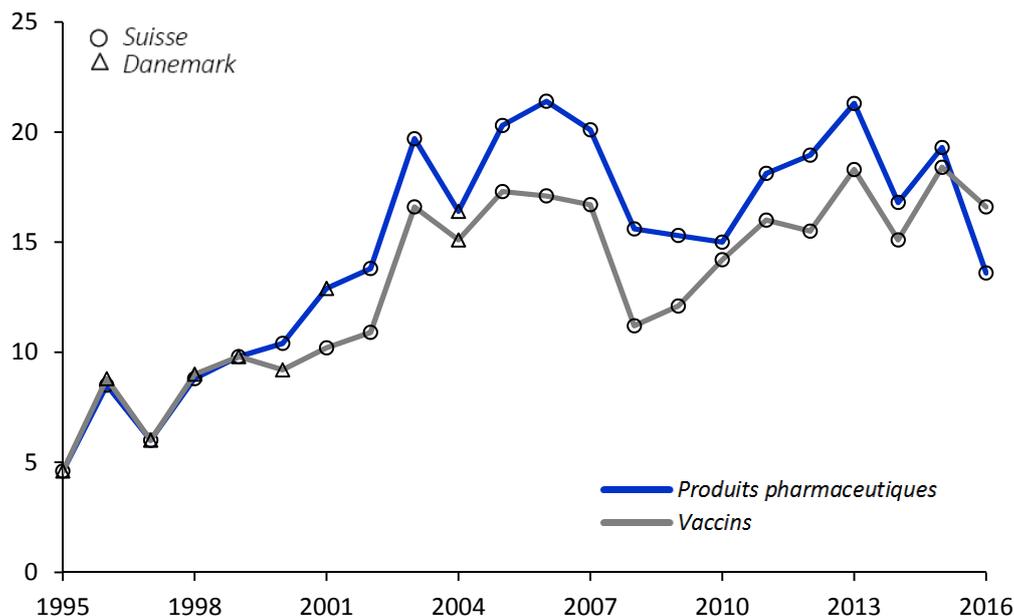
Pour ce faire, nous utilisons la base de données de l'OCDE « *Patents by Technology* ». La localisation d'une innovation est identifiée par le pays de résidence de son inventeur. Les brevets sélectionnés ici sont la famille des brevets triadiques : c'est un ensemble de brevets à la fois déposés auprès de l'Office européen des brevets (OEB), de l'Office japonais des brevets (JPO) et délivrés par le *Patent and Trademark Office* des États-Unis (USPTO) ; c'est-à-dire par les trois principaux offices des brevets. Les brevets triadiques sont donc un gage de qualité.

Le graphique 5 s'appuie sur la méthodologie utilisée par Aghion *et al.* (2020) et montre la distance entre la France et les pays *leaders* de l'innovation par année, c'est-à-dire le nombre de brevets déposés par le pays *leader* pour une année, auquel on soustrait le nombre de brevets déposés par la France la même année. Afin de mieux pondérer les capacités de chaque pays, le nombre de brevets est divisé par la population de chaque pays, en million d'habitants. Il se lit ainsi : en 2013, la Suisse a déposé 21,3 brevets triadiques de produits pharmaceutiques et 18,3 brevets triadiques de vaccins par million d'habitants de plus que la France.

Le graphique 6 est également exprimé en brevets par million d'habitants. Il montre les brevets triadiques français dans les catégories de produits pharmaceutiques, vaccins et biotechnologies et permet de constater un déclin depuis 2008 en France sur chaque segment.

Enfin, le graphique 7 compare le nombre de brevets triadiques de produits pharmaceutiques en valeur absolue, permettant de comparer la France aux géants du secteur : les États-Unis, l'UE-27, le Japon et la Chine.

Graphique 5. Distance entre la France et les pays *leaders* de l'innovation (1995-2016, en nombre de brevets triadiques^(*) par million d'habitants)

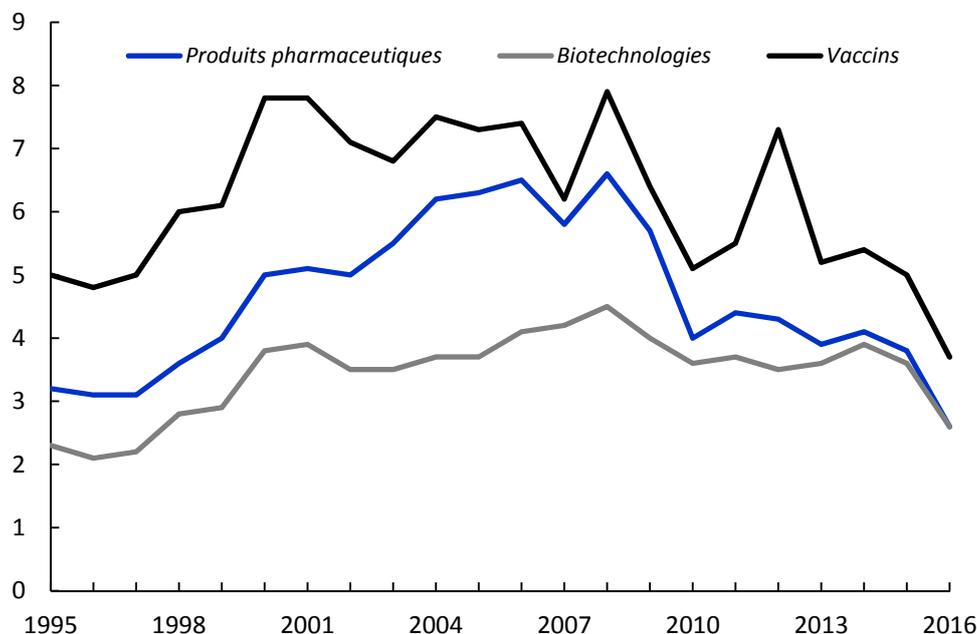


Lecture : En 2013, la Suisse a déposé 21,3 brevets triadiques (par million d'habitants) de produits pharmaceutiques et 18,3 de vaccins (par million d'habitants) de plus que la France.

Note : (*) Les brevets triadiques sont ceux déposés à la fois auprès de l'Office européen des brevets (OEB), de l'Office japonais des brevets (JPO) et du *Patent and Trademark Office* des États-Unis (USPTO). La localisation de l'innovation brevetée est celle du pays de résidence de son inventeur.

Source : OCDE, *Patents by Technology*.

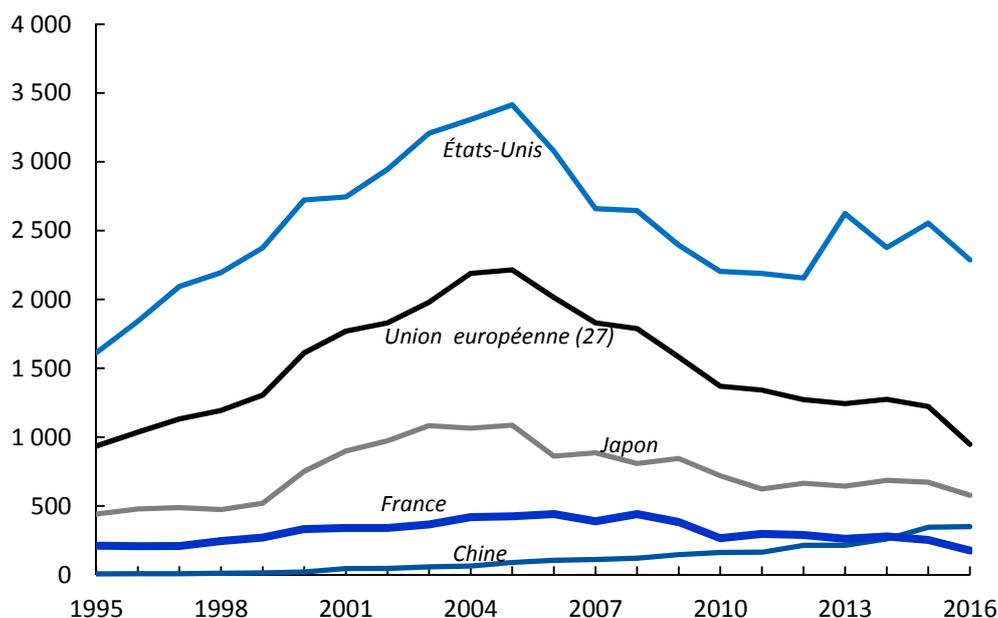
Graphique 6. Nombre de brevets triadiques en France (1995-2016, par million d'habitants)



Lecture : En 2008, la France a déposé 8 brevets triadiques de vaccins, 6,6 de produits pharmaceutiques et 4,5 de biotechnologies par million d'habitants ; contre respectivement 3,7, 2,6 et 2,6 en 2016 soit une diminution de 54 %, 60 % et 42 % dans chaque catégorie.

Source : OCDE, *Patents by Technology*.

Graphique 7. Nombre de triadiques de produits pharmaceutiques (1995-2016, en valeur absolue)



Lecture : En 2005, l'UE 27 a déposé 2 215 brevets triadiques de produits pharmaceutiques en valeur absolue, contre 947 en 2016 ; soit une diminution de 57 % sur onze années.

Source : OCDE, *Patents by Technology*.

Les grands *leaders* de l'innovation en termes de brevets déposés en valeur absolue sont les États-Unis, loin devant l'Europe. De manière globale, on constate une baisse du nombre de brevets déposés depuis 2005 dans tous les pays. Cet infléchissement est dû au passage de technologies dites chimiques à de nouvelles technologies fondées sur les biotechnologies et la génomique, rendant tout processus de découverte beaucoup plus lent et complexe. Le professeur Bernard Meunier constate ainsi dans sa leçon inaugurale au Collège de France un « déclin de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique au regard du nombre de molécules agréées par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour un milliard de dollars. Pour cette somme, nous sommes passées de dix médicaments à un entre 1970 et le début des années 2000 ».

2.4. Les essais cliniques

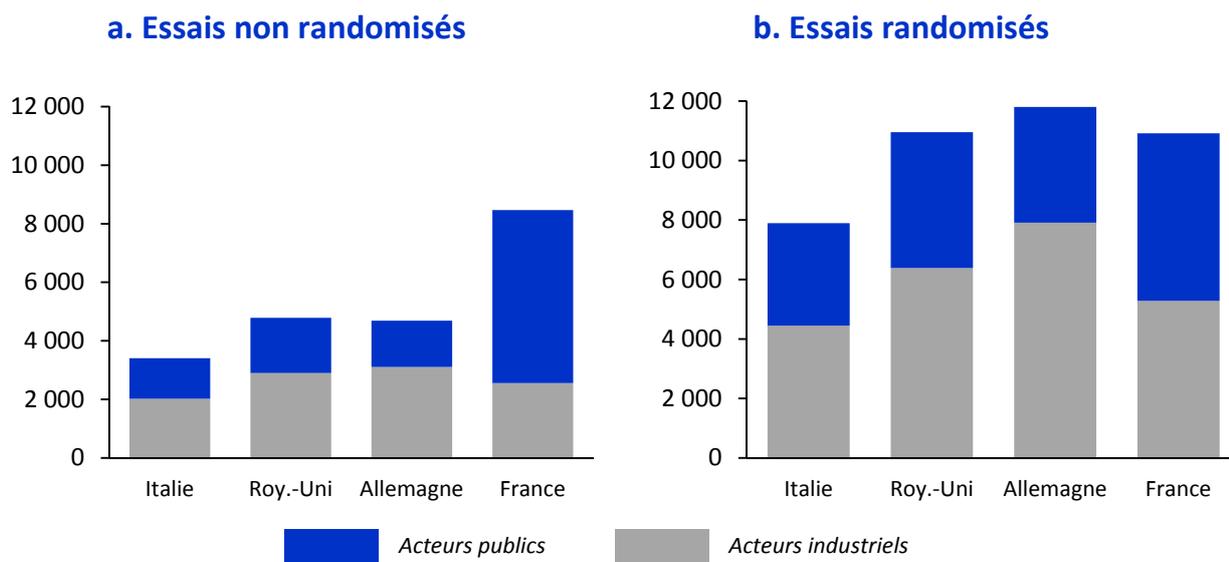
La démonstration d'un effet thérapeutique passe par des essais à méthodologie robuste, afin d'éviter que de potentiels biais empêchent d'établir une relation causale. Une telle méthodologie implique notamment une randomisation, c'est-à-dire une affectation aléatoire des patients de l'étude entre le groupe de traitement, qui reçoit la dose du médicament testé, et le groupe contrôle, qui reçoit un placebo ou le *standard of care*, à savoir un traitement déjà utilisé pour traiter la maladie en question. La robustesse est encore améliorée lorsque l'expérience est dite en aveugle, voire en double-aveugle. Il s'agit là de ne pas informer le participant, voire le prescripteur également, s'il reçoit le médicament testé ou le contrôle. En effet, le biais de confirmation pourrait pousser le participant et l'observateur à altérer les effets déclarés (ou leurs absences), selon sa posture *ex ante* sur la substance.

Nous avons utilisé les données compilées par ClinicalTrials.Gov⁽⁴⁾, une base de données des essais à financements privés et publics dans le monde entier, fournie par la *US National Library of Medicine*. Nous filtrons pour les essais interventionnels et les regroupons par randomisation et par pays. Le graphique 8 montre le résultat.

(4) Cf. <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/download#DownloadAllData>

Pour les raisons expliquées ci-dessus, l'European Medicine Agency (EMA) encourage fortement les industriels à mener de larges essais randomisés afin d'atteindre le niveau de preuves suffisant à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Il en résulte qu'une large partie de ces essais proviennent de financements industriels. Or, en France, une large part des essais proviennent de financements publics, donc ne sont pas financés par une entreprise ayant pour objectif *in fine* de commercialiser un médicament qui doit prouver son efficacité. La rigueur des essais est alors plus variable, et on constate qu'une grande partie des financements publics en France sont consacrés à des essais interventionnels moins rigoureux car non randomisés. Cela indiquerait une moindre efficacité de l'argent public dépensé dans la recherche de nouveaux médicaments.

Graphique 8. Répartition des essais cliniques par type (comparaison de quatre pays européens, 2020)



Lecture : En 2020, sur un total de 19 287 essais cliniques menés en France, 8 469 étaient non randomisés (dont 5 910 financés par des fonds publics).

Source : *ClinicalTrials.gov*.

3. Après l'innovation : les phases de production, et d'exportation

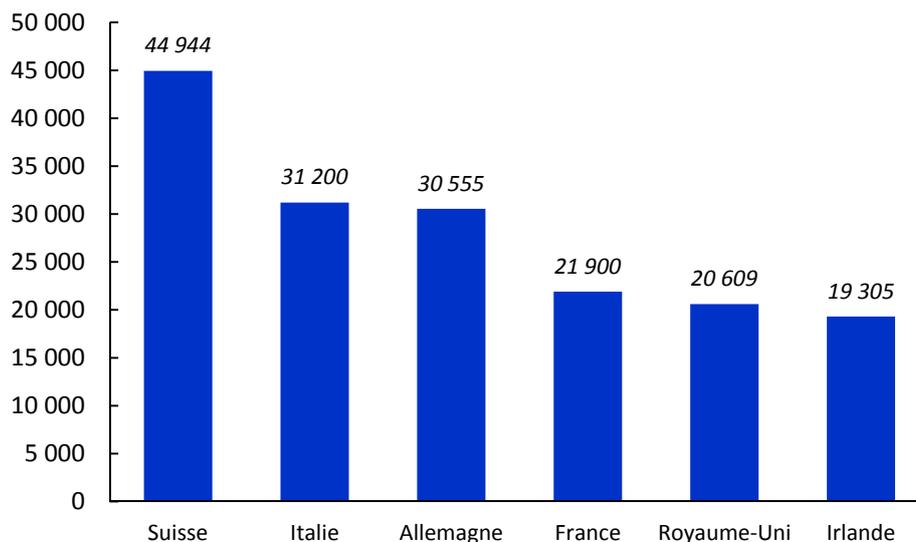
3.1. La phase de production

Une fois la molécule brevetée, les essais réalisés et l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée, l'entreprise pharmaceutique passe en phase de production. Celle-ci est régie par les bonnes pratiques de fabrication (BPF) fixées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui garantissent que la fabrication et les contrôles répondent à des critères communs de qualité. Ces normes sont d'autant plus importantes que les chaînes de valeur dans le domaine sont mondiales et fragmentées.

Dans ce contexte de très forte intégration mondiale, la crise d'approvisionnement au printemps 2020 a rappelé l'exposition de la France (entre autres) à ces chaînes de valeur. Si l'externalisation peut prendre son sens pour des médicaments à faible valeur ajoutée, tels que les génériques, auxquels les pays à faible coût ont un avantage comparatif, le débat continue sur les produits à forte valeur ajoutée, comme les biotechnologies, ainsi que sur notre vulnérabilité à ces chaînes.

La production pharmaceutique en 2017 en France représente 22 milliards d'euros, contre 45 en Suisse, 31 en Italie et 21 au Royaume-Uni. Le graphique 9 illustre ces chiffres.

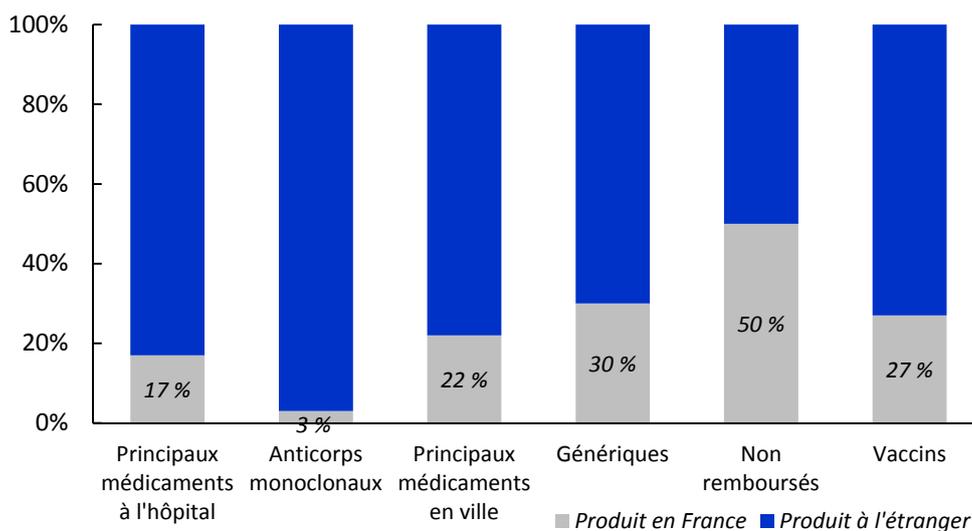
Graphique 9. La production de médicaments par pays européens (2017, en millions d'euros)



Source : EFPIA

Si la France reste un des producteurs principaux de médicaments en Europe, le graphique 10 nous indique pourtant que majoritairement nous ne consommons pas de médicaments « Made in France ». En effet, dans toutes les classes de médicaments, l'écrasante majorité des produits consommés proviennent de l'étranger, sauf dans le cas des médicaments non remboursés, qui sont des médicaments à service médical rendu (SMR) faible, donc peu innovants. Si cette consommation importée ne constitue pas vraiment un enjeu pour ce qui est des génériques, elle peut être plus alarmante pour les classes stratégiques, tels que les anticorps monoclonaux (issus de la biotechnologie) ou encore les vaccins.

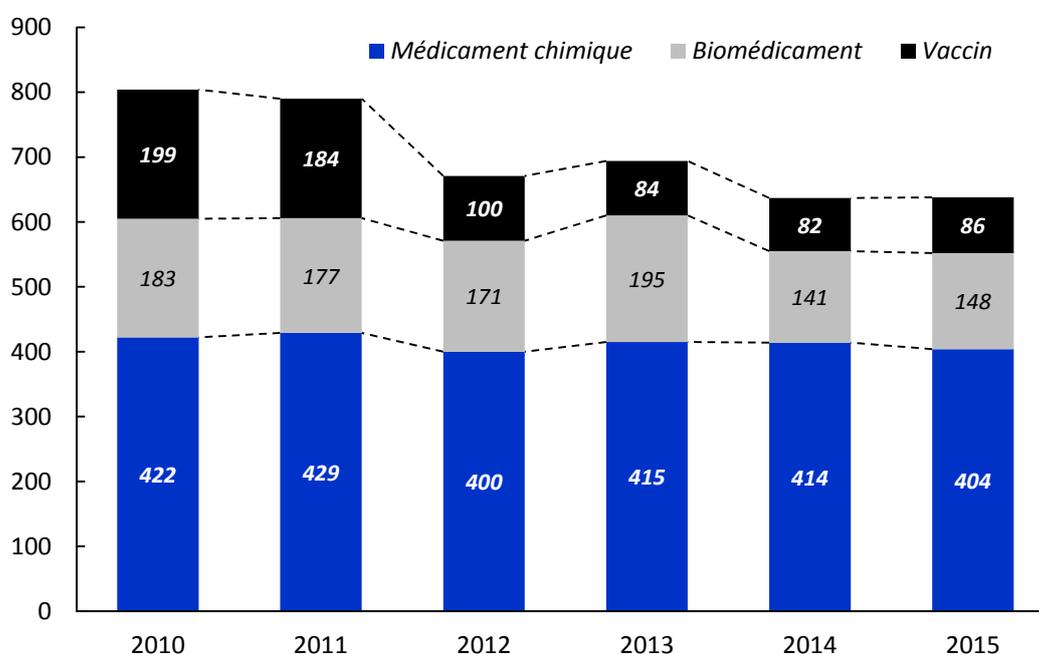
Graphique 10. Part de production étrangère de médicaments dans la consommation française (2014, en pourcentage, par type de produits)



Source : Berger (2014).

Alors qu'elle était la première productrice de 1995 à 2008⁽⁵⁾, la France est encore une fois en tendance de déclin dans cette phase. Nous voyons deux explications principales à cela. Premièrement la production pharmaceutique est en proie à une externalisation massive de la production des médicaments. L'essentiel de la production des médicaments chimiques se fait désormais dans les pays producteurs à bas coût, tels que la Chine et l'Inde. En Europe 60 à 80 % des principes actifs des médicaments sont fabriqués par des pays tiers à l'UE, contre 20 % il y a trente ans (Abecassis et Coutinet, 2018, *op. cit.*). Ce phénomène d'externalisation est dû au désengagement de l'industrie de la production dans le but de réduire leurs coûts de production et de se recentrer sur d'autres activités telles que la recherche et le développement de leur principes. Deuxièmement, la France n'a pas pris le virage de la production des médicaments innovants. L'outil de production français est toujours dédié à 80 % aux médicaments d'origine chimique. De plus, les médicaments matures chimiques dont le brevet est expiré représentent 49 % des emplois de production en France (LEEM, 2020a). Tout l'enjeu futur est donc de réussir à attirer les productions de thérapies innovantes. La cause de cette sous-production de biomédicaments réside encore une fois dans un trop faible investissement productif. Sur la période 2010-2015, on constate une diminution des investissements pour les sites de vaccins et de biomédicaments.

Graphique 11. Évolution des investissements des sites de production pharmaceutique (2010-2015, en millions d'euros, par type de produit)



Sources : Observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France, LEEM, KPMG (2017).

La France connaît donc un déclin dans la production de médicaments, celle-ci se concentrant sur des molécules chimiques anciennes, avec peu de biomédicaments. Elle est donc dépendante et vulnérable aux productions étrangères pour l'essentiel de sa consommation de médicaments.

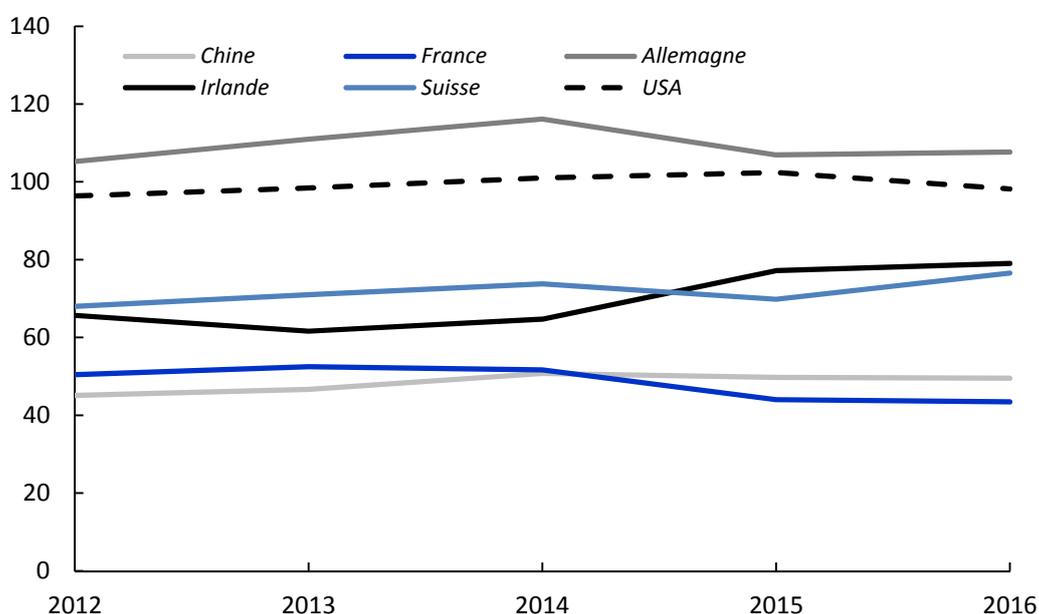
(5) La France était le premier pays producteur de médicaments au niveau européen en valeur de 1995 à 2008, voir LEEM (2020a).

3.2. Les exportations de médicaments

La France reste cependant un des grands pays exportateurs de médicaments, au reflet de sa production (voir *supra*). Le marché de l'export est en évolution depuis quelques années puisqu'on assiste à une intensification des échanges intra-européens. Ainsi la croissance des exportations de la France vers les pays européens s'élève à 13 % en 2019. Les exportations de médicaments vers l'Europe représentent 17,8 milliards d'euros en 2019 (59,4 % du total). Les États-Unis sont le premier pays destinataire des exportations françaises, devant la Belgique et l'Allemagne (LEEM, 2020b).

À partir des données BACI fournies par le CEPII, nous avons sélectionné les flux commerciaux internationaux relatifs à la pharmacie. Les graphiques 12 et 13 nous donnent un aperçu des exportations de produits pharmaceutiques⁶ respectivement en valeur et en volume, de 2012 à 2016. En valeur, on constate que le marché est dominé par l'Allemagne et les États-Unis. En troisième position vient l'Irlande, mais le pays n'étant pas apparent sur les autres étapes du cycle de vie du médicament, ce classement s'explique vraisemblablement par la politique fiscale du pays.

Graphique 12. Exportations en valeur (2012-2016, en milliards de dollars)



Lecture : En 2013, la France exportait une valeur de 52 milliards de dollars de médicaments, contre 43 en 2016 ; soit une diminution de 17 % en trois ans.

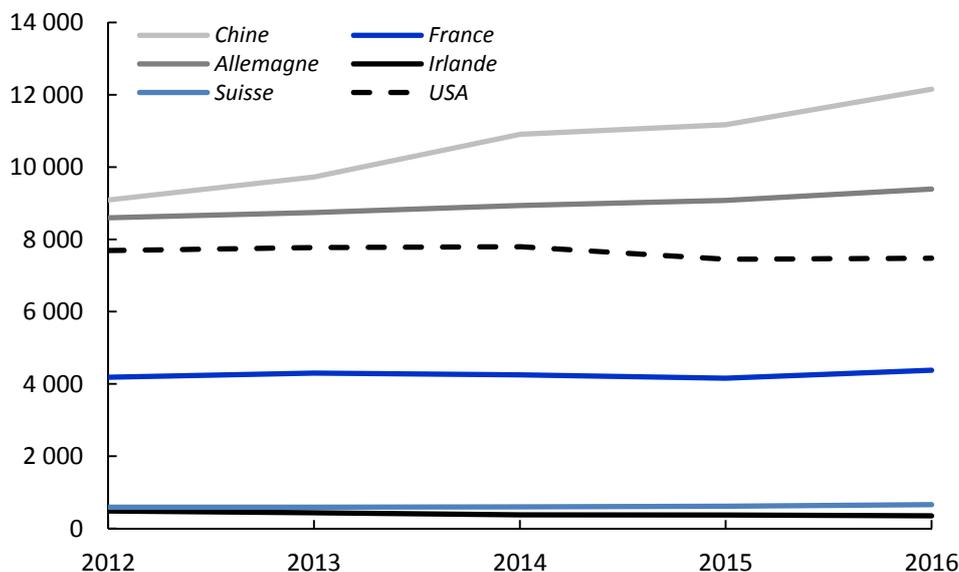
Source : BACI, CEPII.

Une manière, bien qu'imparfaite, d'identifier les produits innovants et à forte valeur ajoutée est de comparer les exportations en valeur (graphique 12) et celles en volume (graphique 13). Le cas de la Chine est emblématique : elle est en première position en termes de volume, mais ses exportations en valeur sont bien moindres, indiquant que la majorité de ses exportations sont des produits à faible valeur ajoutée, tels que les génériques. *A contrario*, le faible volume d'exportations de la Suisse et de l'Irlande met en lumière leur spécialisation dans la production et l'exportation de produits innovants, en faible quantité, mais de forte valeur. L'Allemagne se classe particulièrement bien : première sur les exportations en valeur, et seconde sur les exportations en volume. Elle exporte beaucoup, et des produits divers (innovants et non innovants), tout comme les États-Unis. De son côté, la France exporte beaucoup de produits

⁶ Les codes produits sélectionnés ici correspondent aux produits pharmaceutiques à base de substance active, ainsi que divers produits chimiques, préparations médicales et certaines matières plastiques relatives au secteur pharmaceutique.

pharmaceutiques de manière constante mais en valeur elle subit une baisse depuis 2014 ce qui confirme qu'elle n'a pas pris le virage des produits innovants, dont les biomédicaments.

Graphique 13. Exportations en volume (2012-2016, en tonnes)



Lecture : En 2012, la Chine exportait 9 000 tonnes de médicaments, contre 12 150 en 2016 ; soit une augmentation de 35 % sur quatre années.

Source : BACI, CEPII.

La production et l'exportation étant très liées, si on constate une baisse des exportations françaises c'est en partie dû à une baisse de sa production. D'après une analyse réalisée par le LEEM, sur les 315 médicaments autorisés par l'EMA en Europe entre 2016 et 2019, seulement 25 sont produits en France, contre 56 au Royaume-Uni et en Allemagne, 46 en Irlande et 28 en Italie. Indéniablement, en étant moins impliquée que ses homologues européens dans la production de nouveaux médicaments, la France renonce dès lors à des exportations présentes et futures.

4. Conclusion

Le processus d'innovation pharmaceutique repose intensément sur la R&D qui dure des années avant de pouvoir mettre une molécule sur le marché. Néanmoins, la diversification des sources de médicaments au-delà de la chimie a permis une accélération et des bouleversements dans l'industrie ces dernières décennies, dont le plus emblématique est l'arrivée des biotechnologies. Ces changements peinent à émerger en France, où la recherche en amont est sous-investie, et donc la production en aval reste centrée sur d'anciennes molécules de faible valeur ajoutée, et subissant la concurrence des pays exportateurs à bas coût. Il en résulte que dans la quasi-totalité des métriques, la France est en perte de vitesse. Les recommandations de Kyle et Perrot (2021) visent à stopper ce déclin, voire améliorer la position du pays dans ce secteur.

Références bibliographiques

Abecassis P. et N. Coutinet (2018) : *Économie du médicament*, La Découverte, coll. Repères.

Aghion P., C. Antonin et S. Bunel (2020a) : *Le pouvoir de la destruction créatrice*, Odile Jacob.

Aghion P., E. Cohen, B. David et T. Gigout-Magiorani (2020b) : *Le Covid et comment repenser notre politique industrielle*, Mimeo.

Aghion P., M. Dewatripont, C. Hoxby, A. Mas-Collel et A. Sapir (2007) : « Why Reform Europe's Universities? », *Bruegel Policy Brief*, n° 2007/04, septembre.

Assemblée Nationale (2020) : *Projet de loi de programmation de la recherche pour les années 2021 à 2030 et portant diverses dispositions relatives à la recherche et à l'enseignement supérieur*, n° 3234, 22 juillet.

Berger R. (2014) : *Comment relancer la production pharmaceutique en France*, LEEM (Les entreprises du médicament).

DiMasi J.A., H.G. Grabowski et R.W. Hansen (2003) : « The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs », *Journal of Health Economics*, vol. 22, pp. 151-185.

DiMasi J.A., H.G. Grabowski et R.W. Hansen (2016) : « Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs », *Journal of Health Economics*, vol. 47, pp. 20-33.

France Biotech (2017) : *La French Health Tech*, novembre.

France Biotech (2019) : *Panorama France Healthtech 2019*, 17^e édition.

Kyle M. et A. Perrot (2021) : « Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ? », *Note du CAE*, n° 62, janvier.

LEEM (Les entreprises du médicament) (2018) : *La production pharmaceutique c'est quoi ?*

LEEM (Les entreprises du médicament) (2020a) : *Production du médicament : comment retrouver une autonomie stratégique ?*, novembre.

LEEM (Les entreprises du médicament) (2020b) : *Bilan économique*.

McKinsey (2019) : *Biotech in Europe: A Strong Foundation for Growth and Innovation*, McKinsey & Company.

Observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France (2017) : *Restaurer l'attractivité du territoire pour les investissements de santé*, LEEM-KPMP-Polepharma, 20 juin.