

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Audition de M. André Syrota, président directeur général de
l'Institut national de la santé et de la recherche médicale
(INSERM)

Mardi 19 février 2013

Séance de 11 h 45

Compte rendu n° 19

SESSION ORDINAIRE DE 2012-2013

**Présidence
de M. Jean-Yves
Le Déaut,
député,
*Premier vice-président***



Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Mardi 19 février 2013

Présidence de M. Jean-Yves Le Déaut, député, Premier vice-président

La séance est ouverte à 12 heures

– Audition de M. André Syrota, président directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

M. Jean-Yves Le Déaut, député, premier vice-président de l'OPECST : Nous sommes heureux de retrouver l'INSERM et son président, M. André Syrota, pour la visite de laboratoire en recherche médicale que nous essayons d'organiser ensemble sur la base d'un rendez-vous quasi-annuel. Nos dernières visites ont eu lieu en mai 2010 au MirCen, le centre d'imagerie médicale de Fontenay-aux-Roses, puis en février 2012 au laboratoire de neurosciences du docteur Pierre Gressens à l'hôpital Robert Debré, où sont conduites des recherches sur les mécanismes des lésions touchant le cerveau en développement.

M. André Syrota, directeur général de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) : Monsieur le président, mesdames, messieurs les parlementaires membres de l'OPECST, merci d'être venu aujourd'hui au Paris centre de recherche cardiovasculaire (PARCC). Je vais laisser la parole d'abord à Mr Alain Tedgui, président du conseil scientifique de l'Inserm, qui va présenter le PARCC, qu'il dirige, puis à Mme Cécile Tharaud, présidente du Directoire d'Inserm Transfert, qui nous parlera de l'innovation et de la valorisation de la recherche à l'Inserm.

Dr Alain Tedgui, directeur du PARCC : Je suis très honoré de vous recevoir tous ici. Vous vous trouvez dans le centre de recherche cardiovasculaire de l'UMR –Unité Mixte de Recherche (Inserm – Paris Descartes). Il y a peu de centre de recherche dans Paris qui soient aussi thématiques que le nôtre.

J'ai été nommé directeur de ce centre après un appel d'offre international, puis, à la suite d'un autre appel d'offre international, nous avons déposé la demande de création en tant qu'UMR en 2008 et avons reçu une visite de l'AERES (Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) les 28 et 29 février 2008. Nous avons été créés au 1^{er} janvier 2009 et avons ouvert le 8 septembre 2009 le centre de recherche de l'hôpital George Pompidou pour enfin recevoir une seconde visite de l'AERES les 15 et 16 janvier 2013.

Nous avons commencé en 2008 avec six équipes, mais sommes aujourd'hui onze équipes de recherche dans le centre, dont 2 équipes constituées dans le cadre du programme « Avenir », conçu spécialement pour apporter un soutien fort à de jeunes chercheurs présentant un projet de recherche innovant de très haut niveau. Une des fiertés du centre est qu'il y a énormément de jeunes qui travaillent chez nous. À l'occasion de notre renouvellement, en 2014, nous passerons de onze à quatorze équipes ; ce qui est à peu près le maximum que l'on puisse accueillir maintenant.

En termes de chiffre, le bâtiment fait 6000 m² et le centre UMR Inserm- Paris Descartes occupe 4 200 m² où l'on retrouve 18 laboratoires individuels, équipés de paillasse, assez classiques mais absolument magnifiques. En termes de personnel chercheur, nous avons :

- 18 chercheurs (16 de l'Inserm et 2 du CNRS),
- 46 professeurs ou assistants professeurs,
- 8 Ph,
- 29 étudiants chercheurs en thèse actuelle (nous en avons accueilli 61 depuis 2009),
- 38 post-docs qui représentent 19 différents pays depuis que nous avons ouvert,
- 42 étudiants en Master 2,
- 37 ingénieurs techniciens permanents sur des postes Inserm, Paris Descartes ou AP-HP et
- 39 ingénieurs techniciens non permanents, ce qui fait au total environ 258 personnes, et 231 emplois équivalents en temps plein.

Notre objectif est de doter l'ensemble de nos équipes des moyens techniques les plus avancés, condition indispensable pour faire de bonnes recherches. Nous avons la chance de pouvoir disposer de chercheurs positionnés sur tout le continuum allant de la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique en proximité étroite avec l'hôpital : cela nous permet de couvrir un spectre très large de maladies cardiovasculaires ; cela nous permet aussi d'accélérer le transfert des connaissances pour la mise au point des outils de diagnostic ou des moyens thérapeutiques. Nous veillons au passage à former nos jeunes chercheurs à leurs futures responsabilités à la tête de la recherche dans le domaine cardiovasculaire.

Il faut rappeler que les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité, en dépit de la polémique actuelle sur le rôle du cholestérol. C'est une question qui me tient à cœur, car quoique biologiste et non médecin, je suis un spécialiste de l'athérosclérose et du cholestérol, et j'ai travaillé toute ma vie en biologie vasculaire. Actuellement, une association réunissant seulement, pour le monde entier, un petit groupe de 98 scientifiques refuse de reconnaître le cholestérol comme cause de l'athérosclérose et de la pathologie associée, l'infarctus du myocarde. Or des milliers de chercheurs travaillent sur cette question depuis les années 80, qui n'est plus en débat. Cette polémique est un scandale, car elle risque de conduire des personnes à interrompre leur traitement aux statines dont elles auraient pourtant besoin !

Notre centre s'intéresse aux vaisseaux, au cœur et aux reins, et plus précisément aux maladies artérielles, à l'angiogénèse, à l'hypertension, aux arrêts cardiaques et aux morts subites. Pour aborder l'ensemble de ces pathologies, nous privilégions une approche transversale avec des études concernant l'inflammation, la prévention, le développement de bio-marqueurs et l'imagerie moléculaire. Pour travailler dans un environnement comme le nôtre, il est indispensable de disposer de moyens partagés ; c'est pourquoi nous nous appuyons sur des plateformes de hautes technologies dans le domaine de la génomique, *etc.*

Un mot sur les moyens financiers : en 2012, le budget consolidé du PARCC était de 11 millions d'euros, salaires compris ; 5 millions provenaient de l'Inserm, 2,5 millions de l'université et enfin 3,8 millions provenaient de ressources externes. Ces ressources externes se constituaient, pour un gros tiers, des financements octroyés sur projet par l'ANR – nos équipes sont évidemment très bien positionnées et reçoivent du reste beaucoup de bourses –, pour un autre tiers des aides accordées par des fondations (Fondation de France...) et pour le dernier tiers, de subventions versées par les structures internationales, l'Europe et les régions (au travers d'allocations doctorales et post doctorales).

Mme Cécile Tharaud, présidente du Directoire d'Inserm Transfert : Je vais m'efforcer de décrire de façon assez concrète les activités d'Inserm Transfert, notamment depuis que l'Inserm lui a délégué sa mission de valorisation en 2006.

Je rappelle que la demande de santé est croissante en raison de nombreux facteurs et engendre de nouvelles questions scientifiques, technologiques, qui conduisent à une évolution permanente de la médecine. L'épidémiologie et la santé publique s'invitent désormais dans le champ de l'innovation.

Voici bien longtemps que l'industrie n'est plus autosuffisante en matière d'innovation. D'une part, la sophistication technologique exige la mise en place de « réseaux innovants » internationaux, dont la complexité et le coût sont toujours plus élevés. D'autre part, le développement d'un produit thérapeutique mobilise de nouvelles compétences, comme la segmentation des populations cibles, ainsi que des moyens de plus en plus importants, justifiés par l'allongement des temps de développement, l'augmentation du coût moyen par molécule développée et l'augmentation des taux d'attrition.

Ainsi, depuis une dizaine d'années, le taux d'attrition au début de la phase clinique est d'environ 20 %, et la probabilité, à ce stade, d'un futur lancement commercial est tombée à 10 %. Quant aux coûts de développement, ils ont été multipliés par 38 depuis les années 70.

Aujourd'hui, l'innovation pharmaceutique subit un effet de ciseau : les dépenses en R&D sont de plus en plus élevées alors que l'approbation de nouveaux médicaments ne cesse de diminuer.

Les paradigmes du développement de produit ont changé : là où autrefois celui-ci était relativement linéaire, il est aujourd'hui en lien direct avec la recherche académique. En effet, l'absence d'autosuffisance de l'industrie en matière d'innovation bouscule le modèle économique de la filière santé. On assiste à une chute du nombre des brevets et une montée en puissance des produits génériques. L'articulation entre grands groupes et petites entreprises de biotechnologies devient indispensable. Le maintien du portefeuille de découvertes dépend de la proximité avec la recherche académique.

Inserm Transfert s'est doté d'une organisation qui lui permet de s'adapter à cette nouvelle manière qu'ont les industries de la santé de développer leurs produits.

Le transfert de technologie, que l'on appelle maintenant transfert de connaissance, a vraiment pour objectif de créer des partenariats se poursuivant tout au long du processus de mise au point, de la découverte jusqu'à la vérification de la conformité aux précautions d'usage, en passant par l'analyse de la pertinence au regard des défis sanitaire et des défis économiques.

La mission d'Inserm Transfert consiste à valider les technologies à forts potentiels et à partager les risques avec les porteurs de projet, tout en rapprochant les savoir-faire public et privé pour susciter des programmes communs de recherche et développement.

Nous cherchons donc à être au service de l'innovation et des chercheurs en inscrivant notre action dans des réseaux nationaux et internationaux de recherche, innovation, industrie et investissement, mais aussi à renforcer notre expertise sectorielle en recrutant des collaborateurs qui ont une expérience dans le privé, et en nous appuyant sur une gouvernance mixte où se côtoient grands groupes, PME et investisseurs.

Nous souhaitons développer une expertise forte en propriété intellectuelle : nos équipes comportent neuf professionnels de la gestion de brevets, dont cinq mandataires auprès de l'Office Européen des Brevets. Nous gérons un portefeuille de brevets assez jeunes, d'environ quatre ans, et le nombre annuel de déclarations d'inventions, recueillies en allant sur les paillasses, directement au contact des chercheurs, a triplé en cinq ans.

Nous nous efforçons d'anticiper la demande industrielle et les évolutions stratégiques des marchés de santé en France, en Europe et dans le monde. Inserm Transfert cartographie donc l'offre académique et provoque la rencontre entre chercheurs académiques et industriels.

Cette stratégie nous a permis de monter et gérer des partenariats ambitieux et des réseaux de recherche internationaux générateurs d'innovation et ainsi d'augmenter notre chiffre d'affaire de 150 % depuis l'année 2008.

Nous avons ainsi créé de l'innovation dite « ouverte », basée sur le partage et la coopération entre l'entreprise partenariat et le chercheur académique, sur une période de trois à cinq ans. Même si un peu plus de la moitié de nos contrats sont surtout signés avec des groupes industriels, la part des start-ups ou des PME est significative.

Nous essayons de créer et renforcer les liens de filières industrielles en inscrivant l'entrepreneuriat associé à l'innovation dans des réseaux partenaires, qui renforcent l'accompagnement des chercheurs.

Les institutions de santé qui travaillent dans le secteur de l'innovation en matière de science du vivant ont monté des partenariats avec les pôles de compétitivité en vue de favoriser les rapprochements entre le monde académique et les partenaires institutionnels et privés.

Inserm Transfert Initiative a levé, en 2012, 35,5 millions d'euros pour l'amorçage en sciences du vivant auprès de ses différents partenaires. L'objectif est de financer sur cinq ans la création et la croissance de quinze à vingt nouvelles start-ups en investissant environ deux millions par projet.

Quant aux liens entre PARCC et Inserm Transfert, sachez que depuis 2005, notre collaboration se traduit par une activité en propriété intellectuelle très forte puisque vingt-quatre brevets ont été déposés et dix-neuf consortia de recherche ont été créés. Nous avons aussi conclu de nombreux contrats industriels de R&D, de licence, d'outil de recherche ou autre.

Inserm Transfert s'inscrit dans l'écosystème du transfert de connaissance puisque nous sommes membres de Covalliance, un comité placé sous l'égide de l'Alliance Aviesan qui coordonne la valorisation de la recherche. Inserm Transfert collabore aussi avec des SATT

(Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies) de façon à maximiser l'effort d'investissement dans le transfert des innovations en matière de santé. Nous sommes aussi membre de trois réseaux internationaux dont l'objet est le transfert.

M. Jean-Yves Le Déaut : Comment réglez-vous le problème de l'articulation juridique du droit de la propriété intellectuelle entre les universitaires, comme ceux de l'Université René Descartes, et le centre de recherche PARCC lui-même ?

Mme Cécile Tharaud : Idéalement, nous faisons des accords-cadres dans lesquels, nous énumérons tous les brevets qui seront en copropriété pour moitié et qui seront financés pour moitié.

M. Jean-Yves Le Déaut : Qui gère ces accords-cadres ?

Mme Cécile Tharaud : L'un ou l'autre va gérer ces brevets avec une contrainte : un mandataire unique pour un contrôle plus aisé afin de pouvoir, par exemple, rectifier la stratégie au besoin. C'est là la manière idéale car elle préserve une capacité de manœuvre stratégique, et simplifie nombre de problèmes administratifs

M. André Syrota : Pour la première fois, depuis l'année dernière, Inserm Transfert, avec ses 10 millions d'euros de revenus par an, est à l'équilibre avec deux ans d'avances sur les engagements qu'il avait pris ; ce qui est quand même rare. Donc, aujourd'hui, l'Inserm ne verse plus de subventions à Inserm Transfert.

Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée : Jusque dans les années 90, le médicament fonctionnait sur le principe : « une pathologie, une molécule ». Depuis, la thérapeutique a évolué vers une logique de ciblage plus spécifique du besoin du patient, ce qui implique la création d'une gamme de molécules par pathologie. D'un autre côté, le coût de la R&D par molécule a énormément augmenté. Comment vous situez vous par rapport à cette difficulté ? Que pouvez-vous breveter, valoriser, négocier ?

Mme Cécile Tharaud : Les innovations sur les molécules dépendent moins d'un processus en grappe que celles de l'industrie électronique ou aéronautique. La propriété intellectuelle dans ce domaine se gère toujours dans une démarche de conquête monopolistique. Par contre, la molécule n'est plus suffisante en soi ; elle nécessite pour son emploi des outils annexes de ciblage : bio-marqueurs, cohortes. Un organisme comme l'Inserm ouvre de larges perspectives à l'innovation dans cette logique, du fait de sa surface d'activité, de son positionnement européen et international, et du rapprochement qu'il permet entre centres de recherche et centres hospitalier, rapprochement qui permet une proximité entre la recherche et la situation clinique.

Mme Anne-Yvonne Le Dain : La recherche de financements internationaux amène à présenter des projets de recherche assez complets qui risquent d'être portés à la connaissance de concurrents. Un problème de même nature se pose en cas d'évaluation d'une structure française par un comité composé d'experts étrangers. Avez-vous pris en compte ce type de risques ?

M. André Syrota : Je ne pense pas que les demandes de financement conduisent à des risques de divulgation, car les dossiers comportent essentiellement des éléments connus, et c'est postérieurement à l'obtention du contrat de financement que les résultats originaux sont produits.

M. Alain Tedgui : Effectivement, les procédures utilisées pour octroyer des financements sur projet ont fait leurs preuves à l'échelle internationale, et ne font pas courir de risques aux innovateurs, y compris dans les phases ultérieures d'évaluation de l'avancement du projet, qui reposent sur le principe universellement partagé de l'évaluation par les pairs.

Je partage néanmoins votre avis lorsqu'on envisage non plus l'évaluation de projets mais l'évaluation de structures, et qu'en cette circonstance, on fait appel à des experts étrangers, non plus seulement au niveau des membres du comité d'évaluation, mais aussi à sa tête : en France, on va jusqu'à désigner des présidents du comité d'évaluation non français, alors qu'aux États-Unis ou dans les autres pays d'Europe, la présidence revient toujours, systématiquement, à une personnalité de la communauté scientifique nationale.

Mme Cécile Tharaud : Dans nos relations avec les innovateurs, comme les évaluations concernent l'application industrielle, nous avons prévu des procédures garantissant la confidentialité.

M. Jean-Yves Le Déaut : Vous avez montré que finalement, le coût du médicament a augmenté et que le nombre de molécules brevetées a fortement diminué. Qu'est-ce qu'il faudrait faire pour améliorer cela ?

Mme Cécile Tharaud : Les industriels ont tendance à dire que les autorités réglementaires n'anticipent pas assez les innovations et que la contrainte réglementaire empêche le médicament de passer.

M. André Syrota : Aux États-Unis, l'innovation s'est aussi tarie à la source car les grands industriels ont manqué la révolution amenée par le séquençage du génome et la création des séquenceurs à haut débit. C'est d'ailleurs pour cela que les grands industriels se tournent vers les partenariats avec les laboratoires de recherche académique, et vers le rachat de *start up* de biotechnologie, lorsque celles-ci ont réussi à franchir l'étape de la preuve du concept.

M. Alain Tedgui : D'ailleurs les quelques molécules nouvelles qui ont été récemment découvertes et qui se retrouvent sur le marché actuellement sont issues de la recherche académique : c'est le cas pour l'immunothérapie, *etc.*

La séance est levée à 14 h 15

Membres présents ou excusés

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Réunion du mardi 19 février 2013 à 11 h 45

Députés

Présents. - Mme Anne Grommerch, Mme Françoise Guégot, Mme Anne-Yvonne Le Dain, M. Jean-Yves Le Déaut, M. Alain Marty, Mme Dominique Orliac, M. Jean-Louis Touraine

Excusés. - M. Claude de Ganay, M. Patrick Hetzel, M. Laurent Kalinowski, M. Philippe Nauche, Mme Maud Olivier, M. Bertrand Pancher, M. Jean-Sébastien Vialatte

Sénateurs

Présents. - M. Marcel-Pierre Cléach, Mme Fabienne Keller

Excusés. - M. Gilbert Barbier, Mme Delphine Bataille, Mme Corinne Bouchoux, M. Marcel Deneux, Mme Chantal Jouanno, M. Jean-Pierre Leleux, M. Jean-Claude Lenoir, M. Christian Namy, M. Jean-Marc Pastor, Mme Catherine Procaccia, M. Bruno Sido