

***La carte routière  
technologique  
de l'industrie  
biopharmaceutique  
canadienne***

Défis et solutions novatrices



Gouvernement  
du Canada

Government  
of Canada



Pour obtenir des exemplaires supplémentaires de cette publication, s'adresser aux :

Éditions et Services de dépôt  
Travaux publics et Services gouvernementaux Canada  
Ottawa (Ontario) K1A 0S5

Tél. (sans frais) : 1-800-635-7943 (au Canada et aux États-Unis)  
Tél. (appels locaux) : 613-941-5995  
ATS : 1-800-465-7735  
Télec. (sans frais) : 1-800-565-7757 (au Canada et aux États-Unis)  
Télec. (envois locaux) : 613-954-5779  
Courriel : [publications@tpsgc.gc.ca](mailto:publications@tpsgc.gc.ca)  
Site Web : [www.publications.gc.ca](http://www.publications.gc.ca)

On peut obtenir cette publication sur supports accessibles, sur demande. Communiquer avec la :

Section des services du multimédia  
Direction générale des communications et du marketing  
Industrie Canada  
Bureau 252D, tour Ouest  
235, rue Queen  
Ottawa (Ontario) K1A 0H5

Tél. : 613-954-5267  
Télec. : 613-947-7155  
Courriel : [production.multimedia@ic.gc.ca](mailto:production.multimedia@ic.gc.ca)

#### **Autorisation de reproduction**

À moins d'indication contraire, l'information contenue dans cette publication peut être reproduite, en tout ou en partie et par quelque moyen que ce soit, sans frais et sans autre permission d'Industrie Canada, pourvu qu'une diligence raisonnable soit exercée afin d'assurer l'exactitude de l'information reproduite, qu'Industrie Canada soit mentionné comme organisme source et que la reproduction ne soit présentée ni comme une version officielle ni comme une copie ayant été faite en collaboration avec Industrie Canada ou avec son consentement.

Pour obtenir l'autorisation de reproduire l'information contenue dans cette publication à des fins commerciales, faire parvenir un courriel à : [copyright.droitdauteur@tpsgc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@tpsgc.gc.ca)

N° de catalogue lu44-31/2006-MRC  
ISBN 0-662-49455-5  
60062

Also available in English under the title *The Canadian Biopharmaceutical Industry Technology Roadmap*.

## Table des matières

Lettre d'accompagnement	5
Notes biographiques sur le champion de la Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique	6
Comment consulter la Carte routière	6
Méthodologie et remerciements	6
Résumé	7
Principales recommandations	9
<b>Partie 1 Les défis scientifiques</b>	
1.1 Introduction	12
1.2 Technologies pour améliorer la productivité en R et D	15
1.2.1 Historique	15
1.2.2 La découverte d'un médicament	17
1.2.3 Développement préclinique/clinique	30
1.2.4 La formulation et le système d'administration de médicaments	36
1.3 La biofabrication	39
1.4 L'ingénierie tissulaire	40
1.5 Analyse comparative de la biotechnologie canadienne et de la recherche dans les domaines de la découverte, de la performance bibliométrique et de la performance des brevets	43
1.5.1 Les nouvelles entités moléculaires découvertes au Canada	43
1.5.2 Portefeuille de produits actuels potentiellement commercialisables	44
1.5.3 Analyse bibliométrique	45
1.5.4 La performance au niveau des brevets	47
1.5.5 Résultats des consultations d'experts en technologie	50
1.6 Stratégie de financement de la biotechnologie du Canada	51
1.6.1 Financement canadien global de la R et D et comparaisons internationales	51
1.6.2 Financement de la R et D dans le domaine de la santé	53
1.6.3 Financement et stratégie du gouvernement dans le domaine de la biotechnologie	54
1.7 Recommandations pour le renforcement des résultats scientifiques du domaine de la biotechnologie	56
<b>Partie 2 Les défis de la commercialisation</b>	
2.1 Du laboratoire à la pratique clinique : la commercialisation offre au Canada ses meilleures perspectives d'avenir, mais elle est aussi son maillon le plus faible !	60
2.2 Les débouchés pour le marché thérapeutique	60
2.2.1 Les maladies cardiovasculaires	60
2.2.2 Le cancer	60
2.2.3 Les troubles du système nerveux central	61
2.2.4 Les troubles musculosquelettiques	61
2.2.5 Les antiinfectieux	62
2.2.6 Le génie tissulaire	62
2.3 Les étapes du développement de médicaments	64
2.3.1 Le processus actuel de développement de médicaments	64
2.3.2 Le développement des produits	65
2.3.3 Lier le développement de médicaments et la commercialisation	66
2.4 Les enjeux de l'attractivité en matière d'investissement	69
2.4.1 Le climat commercial et le régime fiscal	69
2.4.2 Attitudes politiques	71

2.4.3	Attitudes sociales	71
2.5	Structure de l'industrie et structure du capital	72
2.6	L'évaluation des entreprises : la chaîne de valeur biopharmaceutique	73
2.6.1	La concentration géographique (les grappes)	77
2.7	Catalyseurs importants de l'industrie biopharmaceutique	80
2.7.1	Accès à la technologie	80
2.7.2	Accès au capital	81
2.7.3	Gestion, compétences et expérience scientifique	82
2.7.4	Le déficit en matière d'innovation au Canada	83
2.8	Les opportunités	84
2.8.1	Le processus de développement de médicaments change	84
2.8.2	La prestation de soins de santé changera	87
2.8.3	La restructuration de l'industrie biopharmaceutique — Une nouvelle chaîne de valeur en émergence	87
2.9	Le processus de transfert technologique du Canada : source de faiblesse au niveau de la commercialisation	88
2.9.1	Le transfert technologique efficace	88
2.9.2	La croissance du nombre des entreprises	91
2.9.3	La survie des entreprises en démarrage	91
2.9.4	La divulgation des inventions, les licences et les revenus générés par les licences	92
2.9.5	Les brevets	92
2.10	Est-ce que la stratégie de démarrage de nouvelles entreprises par les universités canadiennes affaiblit la commercialisation ?	93
2.11	La stratégie nationale est à repenser, pas le financement public	94
2.11.1	Les sources de capitaux	96
2.11.2	L'analyse comparative du financement par rapport aux États-Unis et à d'autres pays	96
2.11.3	Le capital de risque	97
2.11.4	Les entreprises en démarrage	99
2.11.5	Le financement public	99
2.11.6	Les alliances stratégiques	100
2.11.7	Le soutien gouvernemental	102
2.11.8	Pénurie de financement destiné à la croissance	103
2.12	Le défi de la commercialisation des produits biopharmaceutiques au Canada : conclusions et recommandations	104
2.12.1	Les obstacles qui nuisent à une commercialisation fructueuse	106
2.12.2	Éliminer les obstacles	108
2.12.3	Les principes gagnants	109
2.12.4	Le programme d'action	109
<b>Annexes</b>		
	Annexe 1 : Éliminer les obstacles au développement des produits biopharmaceutiques canadiens	112
	Annexe 2 : Consultations	117
	Annexe 3 : Comité directeur	122

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les investissements en R et D, par fonction (2001)	16
Tableau 2 : La durée des programmes de R et D (en années)	16
Tableau 3 : Portefeuille canadien de produits, par phase	44
Tableau 4 : Pourcentage des publications canadiennes par domaine et impact des citations, 2000-2004	45
Tableau 5 : Publications dans le monde par catégorie thérapeutique, 1990-2001	45
Tableau 6 : Publications dans le monde dans le domaine des produits biopharmaceutiques, par technologie, 1990-2001	46
Tableau 7 : Recherche dans le domaine des cellules souches — Production de publications et de citations pour une série de pays choisis, 1994-2003	47
Tableau 8 : Pays ayant plus de 200 brevets en biotechnologie au USPTO et à l'OEB, 1992-2001	48
Tableau 9 : Les principaux brevets en agriculture pharmaco-moléculaire émis et déposés, 1991-2003	49
Tableau 10 : Brevets dans le domaine des cellules souches pour une série de pays, 1994-2003	49
Tableau 11 : Liste des technologies les plus importantes selon les intervenants à la CRT	51
Tableau 12 : Les dépenses en R et D du Canada par source de financement et secteur d'exécution, 2005 (milliards de dollars canadiens)	52
Tableau 13 : Comparaison des DIRD en 2003 pour le Canada, les États-Unis, l'Union européenne et l'OCDE	53
Tableau 14 : Dépenses intérieures brutes en R et D dans le domaine de la santé par secteur d'exécution	54
Tableau 15 : Développement des produits pour les entreprises biopharmaceutiques	66
Tableau 16 : Étapes du développement de l'entreprise et du développement de médicaments	68
Tableau 17 : Répartition des entreprises canadiennes de biotechnologie par région, taille, nombre d'employés et revenus, 2003	73
Tableau 18 : Statistiques du secteur de la biotechnologie	74
Tableau 19 : Comparaison des statistiques du secteur de la biotechnologie aux États-Unis, en Europe et au Canada (année 2004) (\$US)	77
Tableau 20 : Besoins et source du capital et utilisation des fonds en fonction du stade de développement de l'entreprise	82
Tableau 21 : Comparaison du processus de transfert technologique dans les universités canadiennes et américaines, 1999-2003	90
Tableau 22 : Divulgations canadiennes des inventions, octrois de licences, brevets et entreprises en démarrage — Comparaison avec les États-Unis (mesure normalisée)	91
Tableau 23 : Mesures du transfert technologique dans les universités québécoises	94
Tableau 24 : Sources du financement pour les entreprises biopharmaceutiques canadiennes (millions \$CAN)	97
Tableau 25 : Valeurs moyennes des transactions Canada vs États-Unis	98
Tableau 26 : Levées de fonds dans l'industrie de la biotechnologie aux États-Unis et au Canada (millions \$US)	98
Tableau 27 : Programmes du gouvernement pour aider les entreprises biopharmaceutiques, par stade de développement	102
Tableau 28 : Répartition des entreprises essaimées, 1998-2003, par stade de développement au moment de l'essaimage	104

## Liste des figures

Figure 1 : Les dépenses en R et D de l'industrie pharmaceutique aux États-Unis par rapport au nombre d'approbations de nouvelles entités moléculaires et de nouvelles applications biologiques	15
Figure 2 : Le processus de découverte et de développement d'un médicament dérivé de la génomique	17
Figure 3 : Les étapes du développement de médicaments	64
Figure 4 : Les étapes de développement des produits pharmaceutiques	65
Figure 5 : Corrélation entre le développement de médicaments et les étapes de la croissance de l'entreprise	67
Figure 6 : La chaîne de valeur — Risque, évaluation et réussite du développement de produits	74
Figure 7 : Répartition des capitaux	75
Figure 8 : Total du capital investi par traitement	76
Figure 9 : Comparaison des grappes canadiennes avec 46 grappes américaines	78
Figure 10 : Comparaison des grappes canadiennes avec toutes les 55 grappes américaines	79
Figure 11 : Comparaison des grappes canadiennes avec les neuf grappes américaines clés	79
Figure 12 : Besoins par étape de développement d'un produit biopharmaceutique	81
Figure 13 : Le déficit en matière d'innovation au Canada — Les dépenses en pourcentage du PIB	84
Figure 14 : Partage des nouveaux produits entre les entreprises pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologie	88
Figure 15 : Commercialisation de la technologie — Transfert technologique et protection de la PI	89
Figure 16 : Étapes de la commercialisation de la technologie	89
Figure 17 : Nombre de brevets émis aux États-Unis par 1 million \$ de dépenses au titre de la R et D	92
Figure 18 : Sources de capitaux en fonction du développement des produits et du stade de développement de l'entreprise	96
Figure 19 : Importations et exportations canadiennes des produits pharmaceutiques et médicaux	106

## Lettre d'accompagnement

Une carte routière technologique (CRT) est un outil dont se servent les pays pour encadrer les décisions stratégiques qui régissent l'investissement des ressources publiques et privées dans les industries à vocation technologique. Elle a pour objet d'évaluer la situation et de préparer l'avenir de la technologie, c'est-à-dire de faire ressortir les choix stratégiques qui favorisent l'utilisation optimale des ressources. En outre, elle sert à orienter l'industrie, le gouvernement et le milieu de la recherche et du développement. Cette CRT présente un aperçu des enjeux technologiques et scientifiques dans les secteurs biopharmaceutiques canadiens les plus prometteurs et examine les nouveaux enjeux liés à la commercialisation. Ces enjeux ont été soulevés pendant la période de transformation que subissent les entreprises canadiennes en réaction à l'évolution rapide de la technologie et des marchés financiers.

En s'avançant dans le XXI<sup>e</sup> siècle, les investissements stratégiques du Canada dans la biopharmaceutique contribueront de plus en plus fortement à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie des Canadiens, au maintien de la prospérité nationale et pourront même résoudre des questions de sécurité nationale. Les cinq à dix prochaines années constitueront une période cruciale pour la réalisation du potentiel du Canada dans cette industrie et la consolidation de son rôle central dans la médecine clinique, notamment dans les domaines de la génomique, de la protéomique, de la médecine régénérative, de la nanobiotechnologie et de la nouvelle moléculture végétale.

Aux yeux du gouvernement du Canada, la biopharmaceutique (de loin le plus important élément de la biotechnologie) est un important déclencheur en matière d'innovation. Le Canada réalisera le potentiel économique d'une industrie biopharmaceutique solide par ses propres moyens de croissance et d'expansion grâce, à l'augmentation des investissements dans les programmes de R et D aussi bien publics que privés, aux alliances stratégiques, aux politiques progressistes de réglementation et d'investissement, à l'accroissement du taux d'inscription des étudiants et aux programmes de formation en gestion.

La contribution fédérale à des initiatives telles que la Fondation canadienne pour l'innovation, le Programme de chaires de recherche du Canada et Génome Canada a apporté plusieurs pierres à l'édifice. La collaboration continue entre l'industrie canadienne et des organismes du gouvernement fédéral tels que les Instituts de recherche en santé du Canada et le Conseil national de recherches (y compris le Programme d'aide à la recherche industrielle) fera partie intégrante des efforts visant à faire du Canada un chef de file mondial dans la découverte de produits biopharmaceutiques et de la commercialisation de technologies. Il est néanmoins essentiel que la science, l'investissement et la commercialisation atteignent la masse critique et les niveaux de coordination nécessaires au maintien d'une industrie solidement établie et prospère au fil des années à venir.

Le présent document vise à servir de base pour un dialogue continu entre les milieux des entrepreneurs, des scientifiques et des décideurs et, sur le plan externe, avec d'autres intervenants importants afin d'orienter les programmes futurs. Le document souligne aussi que les gouvernements du Canada se doivent de repenser et de rééquilibrer leurs mesures de soutien réservées à ce secteur, afin de l'encourager à mettre à profit les nouveaux développements et à stimuler l'expansion dans les secteurs scientifique et économique où nous sommes chefs de file.

Dr. Anthony Schincariol  
Président

Michel Noiseux  
Coprésident

## Notes biographiques sur le champion de la Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique

Anthony Schincariol, PhD MBA  
Président, Schincariol & Associates

M. Schincariol a occupé plusieurs postes dans l'industrie de la biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique au cours des 25 dernières années. Il a été notamment président et PDG de *Viventia Biotech* et de *Novopharm Biotech*; il a aussi occupé les postes de vice-président principal, Développement de l'entreprise chez *DUSA Pharmaceuticals*, directeur général avec *Synergen Canada*, directeur, Développement et commercialisation des nouveaux produits et directeur scientifique avec *Genentech Canada*; il a aussi été directeur, Développement de nouveaux produits et administrateur médical, avec *Boehringer Ingelheim Pharma*. Il a assumé des responsabilités pour le démarrage de nouvelles entreprises, la recherche et le développement, l'expansion commerciale, la réglementation, la propriété intellectuelle et l'utilisation de divers produits biologiques dont le tPA, l'hormone de croissance humaine, l'interféron gamma, le pulmozyme, l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 et le lévulan. Il a également œuvré à titre d'expert-conseil auprès de plusieurs entreprises de biotechnologie dans le domaine du développement des produits. M. Schincariol a également exercé les fonctions d'assistant à la commercialisation dans le nouveau programme de commerce et de technologie au *School of Business Administration* de l'*University of Western Ontario*. Avant d'achever sa MBA, il faisait partie du corps enseignant de l'*University of Western Ontario*, au *Cancer Research Unit* et au *Department of Biochemistry*. Il a reçu son doctorat de l'Université de Toronto, au Département de la biophysique médicale de l'Institut ontarien de recherche sur le cancer. Il a effectué des études postdoctorales au *Department of Microbiology & Immunology*, à *Duke University*. Il a également exercé les fonctions d'examineur dans les jurys d'attribution des subventions pour le compte du Conseil de recherches médicales et de l'Institut national du cancer du Canada.

## Comment consulter la Carte routière

La CRT se divise en deux parties. La première partie, intitulée *Les défis scientifiques*, examine les enjeux actuels que posent la recherche biopharmaceutique et la découverte des médicaments, la convergence avec la nanotechnologie et la biofabrication. On y trouve aussi une analyse comparative entre la recherche, la découverte et les brevets canadiens avec ceux de leurs homologues internationaux. La section *Les défis scientifiques* se termine par des recommandations visant à renforcer la performance des sciences biopharmaceutiques canadiennes. La seconde partie, intitulée *Les défis de la commercialisation*, examine de façon exhaustive le défi créé par la commercialisation des produits biopharmaceutiques au Canada. Il analyse les possibilités, donne un aperçu des déclencheurs et des conditions de développement de l'industrie, examine les structures de l'industrie, puis aborde les questions du financement et du transfert technologique aux étapes de démarrage et de développement des entreprises au cours de leur progression. L'exposé substantiel et global trace un portrait détaillé des défis liés à la commercialisation et conclut que l'approche nationale actuelle doit être recentrée afin de servir de modèle aux entreprises solidement établies. Les changements à cette stratégie sont essentiels à la croissance de l'industrie au Canada. La section de la commercialisation se termine par un compte-rendu détaillé faisant état des recommandations et propose un programme d'action.

## Méthodologie et remerciements

La Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique a été parrainée par Dr. Anthony Schincariol, dirigée par un comité directeur et facilitée par la Direction générale des sciences de la vie d'Industrie Canada.

Ces pages comprennent une vue d'ensemble de certains obstacles majeurs au processus de développement biopharmaceutique, au développement préclinique et clinique, aux initiatives de recherche actuelles et aux progrès qu'il faut réaliser pour combler ces écarts. Les données et les recommandations proviennent d'une série d'ateliers, de débats de spécialistes et d'entrevues mettant à contribution les intervenants de l'industrie, des universités et du gouvernement. D'autres suggestions proviennent d'un



forum où les PDG invités avaient pour mission d'identifier des solutions à ces obstacles et d'analyser certaines publications.

Un comité directeur a dirigé le projet et a adopté les conseils de spécialistes de l'industrie provenant d'entreprises, du milieu scientifique et du milieu responsable de l'orientation des politiques, avec l'appui des employés de la Direction générale des sciences de la vie à Industrie Canada sous la direction de George Michaliszyn. Le rapport définitif a été élaboré par Anthony Schincariol et Michel Noiseux, président de Michel Noiseux, Bio-conseil, avec l'aide de Mario Perek, de la Direction générale des sciences de la vie d'Industrie Canada. Guy Stanley, de l'Université d'Ottawa et de l'Université McGill, a été le rédacteur en chef et Kelly Butler a su exploiter ses qualités de conseillère scientifique pour un grand nombre d'ébauches. Ingrid Pongratz, de la Direction générale des sciences de la vie d'Industrie Canada, a assumé la coordination du projet.

Les opérations de recherche ont été effectuées par des experts-conseils provenant de *Science-Matrix* (Montréal), *Secor* (Montréal), *SHI* (Toronto), *James G. Heller Consulting Inc.* (Toronto), et Paul Arnison, de *FAAR Biotechnology Group* à Ottawa. L'équipe de la Carte routière tient aussi à exprimer sa reconnaissance et ses remerciements pour l'aide qu'elle a reçue de la *Toronto Biotechnology Initiative*, de *BioQuébec*, de *BioteCanada*, de l'Institut canadien d'information sur la santé, du Conseil national de recherches du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

## Résumé

La vision sous-jacente : une solide plate-forme bioscientifique canadienne dotée d'une industrie biopharmaceutique mature et de classe mondiale, qui contribue à l'avancement des connaissances et à la création de richesses pour le Canada et pour les Canadiens.

— *Le comité directeur de la Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique*

Si l'on en juge par sa population et sa production économique, le Canada abrite une industrie biopharmaceutique jouissant d'un leadership mondial. Ce qui est particulièrement impressionnant, est le nombre d'entreprises biopharmaceutiques

créées par des entrepreneurs scientifiques canadiens. Misant sur la révolution des omiques<sup>1</sup> — une science qui existe depuis moins d'une décennie — l'industrie biopharmaceutique du Canada a créé 490 entreprises et produit des revenus de l'ordre de 3,8 milliards de dollars<sup>2</sup>. Néanmoins, l'industrie connaît aussi une croissance explosive aux États-Unis, en Europe et dans la région Asie-Pacifique, et les investissements sont âprement disputés par tous les pays. À mesure que s'intensifie la concurrence axée sur l'attraction des capitaux d'investissement, le Canada doit réussir non seulement à créer des entreprises mais aussi donner aux nouvelles entreprises le moyen d'augmenter leur valeur.

À l'heure actuelle, beaucoup d'entreprises biopharmaceutiques canadiennes ne possèdent pas les ressources et les capitaux requis pour survivre dans cet environnement toujours plus exigeant. Cela tient en partie à la méthode de financement utilisée par le Canada destinée à la commercialisation pour les premières étapes du développement. Si le Canada ne modifie pas son approche pour l'innovation, il est plutôt incertain qu'un nombre suffisant d'entreprises canadiennes puissent parvenir à donner leur pleine mesure. Dans ces situations, on risque de voir les découvertes des scientifiques canadiens vendues à des prix dérisoires et exploitées à fond par des concurrents internationaux solides et possédant une plus grande capacité financière. Sans une industrie biopharmaceutique canadienne robuste, il pourrait devenir plus difficile de justifier les ressources consacrées actuellement à la recherche scientifique.

Le rapport soutient cependant que ce résultat peut être évité; il propose aux décideurs canadiens de prendre des mesures concrètes afin de s'assurer que les nouvelles entreprises biopharmaceutiques canadiennes soient suffisamment solides pour attirer les capitaux privés sur une base compétitive. Il ne s'agit pas simplement d'investir plus de fonds publics. Il faut plutôt analyser comment les fonds publics sont dépensés, les mesures incitatives mises

<sup>1</sup> L'une des incidences de la génomique – l'étude du génome humain – sur les sciences de la vie est de convertir chaque élément de la cellule en une spécialité omique, comme par exemple, la protéomique pour les protéines et la métabolomique pour les fluides cellulaires. Ce point est discuté plus longuement au chapitre deux.

<sup>2</sup> Statistique Canada, *Tendances canadiennes en biotechnologie*, 2<sup>e</sup> édition, 2005, figure 12, p. 25.

en place par les programmes publics et évaluer comment améliorer ces programmes pour atteindre les buts visés.

Les intrants scientifiques pour le maintien, voire l'amélioration des succès canadiens sont manifestement disponibles. Bien que la quasi-totalité des analyses internationales montre que, même si le Canada continue de ne pas financer suffisamment sa recherche scientifique en comparaison avec les autres pays chefs de file, il présente quand même des résultats impressionnants. Sur le plan des publications scientifiques de haut calibre, les chercheurs canadiens continuent de figurer parmi les plus éminents au monde notamment dans des domaines tels que la génomique, la régénération des tissus et la nanobiologie. En outre, le Canada est certainement en mesure de devenir un chef de file mondial dans les procédés biotechnologiques inédits. Nos succès scientifiques dans ce domaine pourraient bien constituer la base de la prochaine génération des plates-formes de commercialisation. L'incidence de la révolution omique en général et de son application dans les domaines de l'excellence canadienne, est mise en lumière dans la section technique du présent rapport, et fournit un exemple de ce que le Canada peut réaliser pour promouvoir la santé humaine et, simultanément, révolutionner la pratique clinique.

À cause de l'urgence de la situation que doit actuellement affronter l'industrie biopharmaceutique au Canada, les principales recommandations du présent rapport s'articulent autour de la commercialisation. Les propositions visent à renforcer les nouvelles entreprises pour qu'elles puissent progresser dans toutes les facettes de la chaîne de développement : de la démonstration de principe jusqu'aux essais cliniques des phases I, II et III et, ultimement, jusqu'à l'approbation réglementaire de leurs thérapies.

Ainsi, nous devons admettre qu'en dépit de nos problèmes le secteur biopharmaceutique du Canada ne devrait pas être sous-estimé. Il peut produire de bons résultats. Au cours des années 1990, les Canadiens ont créé des entreprises d'une valeur considérable, même si certaines d'entre elles ont vu le contrôle de leur entreprise passer aux mains d'intervenants mondiaux de haut calibre. Le présent rapport souligne le fait que le Canada possède les éléments requis pour maintenir, voire améliorer son

leadership dans le secteur biopharmaceutique. Tout particulièrement, il possède la capacité scientifique et l'esprit d'entreprise dont il a besoin. Le principal obstacle à la commercialisation est que les entreprises sont, pour la plupart, mises sur pied pour commercialiser des résultats de recherche et qui dépendent des fonds privés avant même d'être parfaitement prêtes à soutenir la concurrence sévère qui s'exerce actuellement sur le marché des capitaux privés. Cette question est étudiée plus à fond dans la section sur la Commercialisation du présent rapport.

Lorsqu'on admet que la naissance prématurée des entreprises prometteuses est à l'origine du problème canadien de commercialisation, les déclencheurs du problème deviennent manifestes à tous les niveaux, ou presque, du système d'innovation du Canada.

- Les universités mettent surtout l'accent sur le nombre plutôt que sur la qualité et la robustesse des jeunes entreprises qu'elles produisent.
- Les gouvernements accordent des subventions qui mettent l'accent sur les paramètres scientifiques et non sur les critères de succès commercial. Certains investisseurs privés soutiennent qu'il y a suffisamment de capitaux au Canada pour les entreprises solidement établies mais qu'il y a trop de jeunes entreprises dont les capacités laissent à désirer.
- Les entreprises qui ont dépassé l'étape de démarrage reçoivent aussi un investissement insuffisant, ce qui les prive des ressources nécessaires pour mener à terme les essais cliniques. Résultat : elles se contentent du développement d'un ou de deux produits, une stratégie risquée qui est fréquemment vouée à l'échec.

Les recommandations et les observations présentées dans le présent rapport montrent comment résoudre ces problèmes et aller de l'avant. La vision sous-jacente : une solide plate-forme bioscientifique canadienne dotée d'une industrie biopharmaceutique venue à maturité et de classe mondiale, qui contribue à l'avancement des connaissances et à la création de richesses pour le Canada et pour les Canadiens.

## Principales recommandations

Le Canada devrait réexaminer ses programmes actuels de soutien à la recherche et au développement et à la commercialisation initiale de manière à produire des entreprises plus robustes et mieux disposées à attirer les capitaux des investisseurs. Pour y parvenir :

**Les entreprises issues des travaux de recherche devraient être en mesure de former leurs équipes de gestion, de renforcer leurs positions en matière de propriété intellectuelle et de preuve de concept avant de se diriger vers des marchés privés.**

L'examen des fonds disponibles aux nouvelles entreprises qui passent de l'étape de recherche à l'étape de commercialisation donne à penser que les programmes actuels doivent être plus souples et dotés de plus de ressources. Certains pays — notamment les États-Unis — ont créé des programmes spéciaux pour atteindre cet objectif<sup>3</sup>. Le Canada pourrait obtenir des résultats analogues, grâce à des programmes existants tels que le PARI, le PTC (ou son successeur, le cas échéant) ou le Programme de démonstration de principe des IRSC, si les objectifs de préparation des entreprises sont explicites et que les critères d'évaluation des demandes sont convenablement ajustés.

**Les Bureaux de liaison entreprises-université devraient être encouragés à consacrer des ressources à la préparation des entreprises qui envisagent de faire appel au marché des capitaux.**

Dans de nombreux cas, l'accent est mis sur la production rapide de revenu grâce à une concession de licence technologique souvent prématurée. Il serait plus approprié d'encourager les universités ou des tierces parties spécialisées en évaluation des technologies à jouer le rôle d'une banque d'investissement, en combinant au besoin différentes petites entreprises et leurs technologies particulières, afin de créer une nouvelle entreprise plus attrayante et plus solide.

En dépit des modifications constructives apportées aux règles de l'immigration, il reste beaucoup d'initiatives à prendre tant sur le plan de l'immigration que sur le plan fiscal, si le Canada veut réussir à attirer des gestionnaires internationaux chevronnés capables de diriger les entreprises canadiennes.


Certaines initiatives provinciales — notamment celles du Québec — montrent le type de créativité et d'initiative qu'il faut mettre en œuvre. Toutefois, pour que ces programmes soient entièrement efficaces, ils doivent être appliqués à l'échelle nationale.

On trouve à l'annexe 1 un ensemble complet de recommandations relatives à la commercialisation, assorti d'un programme d'action. Les recommandations concernant le volet scientifique sont énoncées à la section 1.7.

---

<sup>3</sup> Par exemple, le programme *Small Business Industrial Research* (SBIR) qui vise à aider les jeunes entreprises, faisant partie des secteurs stratégiques, à parvenir à l'étape de la preuve de concept de façon à maximiser leur chance de succès sur le plan de la commercialisation.



The background features a vibrant green and yellow color palette. It is decorated with several overlapping circles of varying sizes and colors (light green, yellow, and lime green). Thin, light-colored lines crisscross the scene, creating a sense of movement and depth. The overall aesthetic is clean, modern, and scientific.

**Partie 1**  
Les défis scientifiques

## 1.1 Introduction

**D**ans les pays industrialisés, la demande croissante pour la pharmacothérapie sera stimulée en tout premier lieu par le vieillissement manifeste de la population, phénomène résultant de l'allongement de l'espérance de vie. Selon les prévisions, le nombre de Nord-Américains de 65 ans ou plus doublera d'ici 2030 pour atteindre 70 millions, exerçant des pressions croissantes sur les budgets de soins de santé. Ce résultat aboutira inévitablement à l'augmentation du nombre de cancers, de maladies chroniques comme l'arthrite, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, et les affections neurodégénératives telles que la démence, tous des états pathologiques associés au vieillissement.

Le cancer, la seconde plus importante cause de décès après les maladies cardio-vasculaires, n'est pas adéquatement traité par les chimiothérapies traditionnelles et représente un important débouché pour le développement des médicaments. Les thérapies ciblées pour les patients qui surexpriment certains récepteurs de tumeur ou qui sont destinées à bloquer des mécanismes symptomatiques particuliers font partie des tendances les plus prometteuses de la recherche. Cependant, ces thérapies nécessitent le développement de tests de diagnostic complémentaires (des théranostiques) pour identifier les patients susceptibles de réagir à la thérapie. Plus récemment, les études ont porté sur les « cocktails » de thérapies ciblées multiples dont l'action pourrait être plus efficace. Malgré tout, la quasi-totalité des médicaments contre le cancer ont un taux d'efficacité plutôt décevant en phases terminales de la maladie.

L'accident vasculaire cérébral, la troisième plus importante cause de décès, bénéficierait de diagnostics plus rapides et de thérapies qui offrent un plus grand éventail de possibilités ou, à plus long terme, de thérapies qui induisent les cellules cérébrales à se régénérer. L'insuffisance cardiaque congestive est la plus fréquente des causes d'hospitalisation des personnes de plus de 65 ans. Les pronostics qui s'y rapportent laissent à désirer et il existe un besoin pour des médicaments offrant de nouveaux mécanismes d'action. L'Alzheimer et le Parkinson détériorent la qualité de vie de millions de personnes et grugent une tranche importante du budget de santé. Les médicaments qui peuvent retarder la progression de la maladie constitueront une amélioration importante par rapport aux thérapies existantes. Les autres maladies liées au vieillissement, telles que l'ostéoporose, l'arthrite, le diabète et les maladies du foie et du rein offrent aussi d'importantes perspectives de percées pour la recherche.

Les maladies infectieuses continueront de représenter un élément dominant de la politique internationale de santé publique pour le XXI<sup>e</sup> siècle, sous l'impulsion de facteurs tels que l'augmentation de la population mondiale, la pauvreté, les voyages internationaux et les pratiques sexuelles. Les exploitations pour la production alimentaire sont un réservoir de nouveaux agents infectieux tels que le SRAS, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la grippe H5N1. Exception faite de la recherche sur le VIH et plus récemment sur le bioterrorisme, le marché des anti-infectieux a été négligé.

Les antibiotiques ont contribué à la guérison des infections *bactériennes* mais il existe un besoin pour de nouvelles classes dotées de mécanismes d'action qui peuvent endiguer la croissance des souches résistantes. Le développement de médicaments antiviraux contre les infections *virales*, plus particulièrement les infections respiratoires, s'est révélé beaucoup plus difficile. La plupart des médicaments disponibles sur le marché ou qui sont au stade de développement clinique ont pour cible le VIH, les virus herpétiques et les hépatites B et C. Cependant, un état de résistance tend à se développer lorsque les médicaments sont utilisés pour des périodes prolongées afin de traiter des infections chroniques telles que le VIH. Pour cette raison, nous aurons besoin de nouvelles classes de médicaments antiviraux.

Les infections graves pour lesquelles il n'existe pas de vaccin comprennent le *T. pallidum* (syphilis), la *Chlamydia trachomatis*, la *N. gonorrhoeae*, des souches *E. coli* responsables des infections des voies urinaires, le virus herpétique, le virus respiratoire syncytial, le streptocoque du groupe A, la *Chlamydia pneumoniae*, les hépatites C et E et le virus cytomégalytique.

La recherche sur l'immunisation active a pris de l'expansion pour englober les agents non infectieux et plus particulièrement l'immunothérapie contre le cancer, de même que la toxicomanie, la contraception, les affections auto-immunes telles que les diabètes et la maladie d'Alzheimer. Le développement du premier vaccin préventif contre un cancer — contre le virus du papillome humain associé au cancer cervical — est une première médicale. Toutefois, les coûts de développement du vaccin ont augmenté considérablement. Il reste à savoir si une stratégie de tarification différentielle peut être maintenue pour les produits plus récents afin de les rendre plus abordables dans les pays en développement.

La découverte, il y a plus de 25 ans, de la technologie de recombinaison de l'ADN a donné le coup d'envoi à des progrès impressionnants dans l'application de la biotechnologie qui a mené à la découverte, au développement et à la fabrication de médicaments et de vaccins, un secteur généralement désigné comme le domaine de la biopharmaceutique. La disponibilité de séquences génomiques complètes pour les organismes humains et autres organismes, alliée au progrès dans la biologie moléculaire et structurale, les méthodologies de l'imagerie, la nanotechnologie et la bioinformatique<sup>4</sup>, exercera un effet manifeste sur la médecine de l'avenir.

Cette incidence donnera lieu notamment à des techniques de diagnostics plus précises, à des vaccins plus efficaces et à des thérapies plus personnalisées. La pharmacogénomique aidera à définir avec plus de précision la population visée par le traitement et les dosages de médicament. Certaines maladies seront redéfinies en fonction de leur génétique sous-jacente et de leur mécanisme d'action. Les thérapies moléculaires ciblées prédomineront dans le traitement des cancers et d'autres maladies. Les progrès dans la neuro-imagerie et dans les tracés métaboliques du cerveau permettront aux neurochirurgiens de traiter les ischémies cérébrales et les traumatismes cérébraux. La transplantation de cellules rétablira les fonctions perdues suite à la mort et à la neurodégénération des cellules lors d'un traumatisme.

Cependant, de nombreux troubles congénitaux de développement et de maladies complexes telles que l'hypertension, l'arthrite et les affections auto-immunes impliquent plus d'un gène. Il faudra consacrer des années d'efforts pour identifier les gènes et les protéines pertinents, et en comprendre les interactions. Un défi semblable existe pour les maladies qui ont une composante à la fois génétique et environnementale comme l'obésité, l'asthme, l'athérosclérose, certaines maladies mentales et la toxicomanie.

Au cours des cinq à dix prochaines années, il est espéré de voir apparaître :

- Un diagnostic rapide des agents pathogènes, de nouveaux agents antiviraux et des vaccins nouveaux et plus efficaces;
- De nouvelles classes d'anti-infectieux propres à lutter contre la résistance aux antibiotiques;
- Des thérapies personnalisées fondées sur les profils génétiques des patients;
- Des vaccins thérapeutiques contre le cancer;
- Des méthodes de ciblage de thérapies particulières applicables à des sites particuliers, y compris le cerveau;
- Une réduction de 100 millions de dollars des coûts de développement clinique des médicaments grâce à l'amélioration de 25 % des taux de succès clinique ou à la réduction de 20 % des délais.

Perspectives pour les 10 à 20 prochaines années :

- La régénération des tissus comme solution aux greffes ou aux appareils synthétiques implantables;
- L'amélioration du taux de survie de 70 % pour la plupart des victimes de cancers;
- L'amélioration du rétablissement fonctionnel du muscle cardiaque;
- La prévention du diabète;
- Le développement de vaccins pour les affections auto-immunes;
- Des traitements pour des états critiques tels que l'accident vasculaire cérébral et pour les maladies dégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer;

<sup>4</sup> Techniques informatisées pour trier, conserver, analyser, manipuler et consulter les éléments d'information biologiques contenus dans les bases de données.

- Des traitements pour la toxicomanie, qui comprend la possibilité de développer des vaccins.

Ces prévisions se réaliseront-elles ? Cela dépendra de nombreux facteurs. L'industrie a ralenti le développement de nouvelles entités moléculaires et les effets à long terme représentent un défi.

L'amélioration de la productivité en recherche et développement (R et D) grâce à des taux d'attrition plus bas, à des décisions de terminaisons de projets plus rapides ou à des temps de développement plus courts auraient une incidence de taille sur le coût et le succès de production de nouveaux médicaments.

Le coût des nouveaux médicaments, surtout s'il s'agit de maladies chroniques nécessitant un traitement prolongé, mettra à rude épreuve le système de soins de santé. Il en résultera de plus fréquentes mesures de limitation des coûts et de confirmation d'efficacité pour les thérapies, et de démonstration d'avantages économiques (comme une réduction du taux de mortalité, de l'amélioration de la qualité de la vie, de l'amélioration fonctionnelle, de la réduction de la période de traitement, de l'espacement des doses ou de la réduction des dépenses en matière de santé publique). Ce sera néanmoins un défi à relever car les données sur le coût des soins de santé varient d'un pays à l'autre et il n'existe pas de méthodes d'étude normalisées.

La Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique donne un aperçu des importantes lacunes relatives à la découverte de médicaments, au développement clinique et à la biofabrication, lesquels influencent la productivité en recherche et développement, les coûts et le nombre de lancement de nouveaux produits. La nanotechnologie et l'ingénierie tissulaire seront également étudiées parce qu'elles constituent des plates-formes technologiques majeures pour l'industrie. Le plus important impact commercial à court terme pour la nanotechnologie se traduira par la fabrication de nouveaux outils utiles en recherche fondamentale, suivi de près par le lancement de médicaments ciblés. Les applications cliniques comme l'imagerie diagnostique et les capteurs de diagnostic de même que l'architecture pour l'ingénierie cellulaire et tissulaire sont des objectifs à plus long terme. Un grand nombre de ces applications ne seront pas réalisées avant dix ans car des percées importantes en matière de recherche doivent être accomplies puis validées par les organismes de réglementation.

Le présent examen a pour objectif d'identifier les progrès qui doivent être faits pour combler les lacunes que présentent les connaissances actuelles et pour stimuler la coopération entre l'industrie, les universités et le gouvernement, puisque les progrès dans la recherche médicale exigent la collaboration de toutes les parties. Cependant, le présent rapport n'est pas un exposé détaillé des technologies et des exigences du marché pour certaines pathologies. Ce serait aller au-delà du mandat.

Entre 2002 et 2004, les dépenses intérieures brutes canadiennes pour la recherche et le développement dans le domaine de la santé représentaient en moyenne près de 22,8 % de l'ensemble des dépenses en R et D, comparativement à moins de 18 % avant 2001. Les intervenants les plus importants étaient les établissements d'enseignement supérieur (universités et hôpitaux universitaires) et les entreprises qui, en 2004, représentaient respectivement 60 % et de 35 % de l'ensemble des programmes de R et D en matière de santé. Les investissements stratégiques dans la R et D amélioreront la santé et la qualité de vie des Canadiens et auront aussi de solides retombées économiques pour l'industrie canadienne. Toutefois, l'un des principaux défis que le Canada devra relever sera de récolter les avantages industriels de cette recherche. La plupart des entreprises de biotechnologie canadiennes ne sont pas verticalement intégrées, comptent sur les multinationales pour leurs opérations de financement, de commercialisation et de fabrication, et ne possèdent pas suffisamment de capitaux pour soutenir le développement clinique jusqu'aux essais en phase III et jusqu'à l'approbation des organismes de réglementation. Il est aussi nécessaire d'élaborer une stratégie qui permet de distinguer l'industrie canadienne de ses concurrentes dans certains créneaux afin d'attirer l'attention des investisseurs.

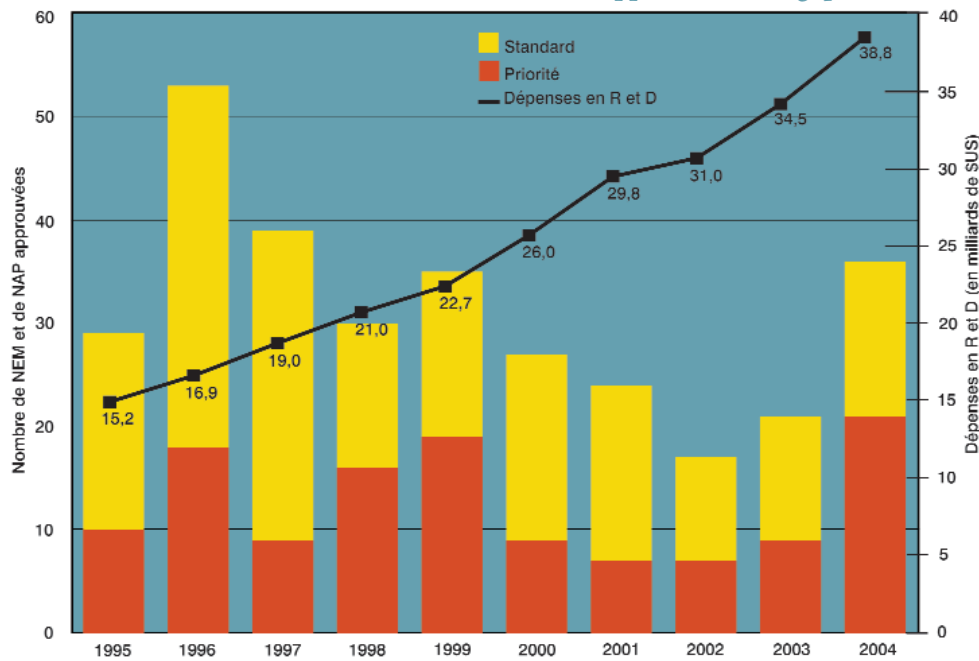


## 1.2 Technologies pour améliorer la productivité en R et D

### 1.2.1 Historique

Les dépenses en R et D de l'industrie aux États-Unis ont augmenté de 11 % par an, entre 1995 et 2004, pour atteindre 38,8 milliards de dollars US, mais le nombre de nouvelles entités moléculaires et de nouveaux produits biologiques lancés sur le marché n'a pas augmenté au même rythme (Figure 1). (La Figure présente des données américaines, puisque ce marché sert de point de référence pour toute l'industrie.) Le coût élevé du développement des médicaments entraîne une certaine aversion pour le risque et les entreprises ont tendance à concentrer leurs efforts de R et D sur les marchés les plus importants et sur les candidats ou sur les médicaments les plus prometteurs dont l'efficacité dépasse celle des thérapies existantes.

**Figure 1 : Les dépenses en R et D de l'industrie pharmaceutique aux États-Unis par rapport au nombre d'approbations de nouvelles entités moléculaires et de nouvelles applications biologiques**



*Remarque : Les nouvelles entités moléculaires et les nouveaux produits biologiques contiennent des substances actives qui n'ont jamais été approuvées auparavant aux États-Unis. Les produits visés par des approbations prioritaires représentent des améliorations importantes par rapport aux produits qui se trouvent sur le marché; quant aux produits visés par des approbations standards, ils possèdent des qualités thérapeutiques semblables à celles des produits déjà sur le marché.*

*Source : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America; Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2004 Report to the Nation.*

La phase de découverte<sup>5</sup> d'un nouveau médicament représente environ 25 % des coûts de R et D (Tableau 1) et de 45 % du temps de développement (Tableau 2). Elle a dépassé le taux de croissance global des dépenses en R et D au cours des dernières années, stimulée par l'utilisation de plus en plus fréquente d'outils tels que la génomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire et le criblage à haut rendement. Ces technologies ont eu une incidence minimale sur la productivité en R et D, si cette productivité est mesurée en fonction du nombre de médicaments qui ont atteint la phase des essais cliniques et progressé vers l'approbation réglementaire. Alors qu'en 1985 un médicament parvenu aux essais de phase I avait 14 % de chance d'atteindre le

<sup>5</sup> Recherche pour trouver des connexions entre les maladies, les cibles moléculaires comme un enzyme ou une protéine de récepteur intervenant dans la progression de la maladie (phase biologique) et les molécules médicamenteuses (phase chimique) capables de moduler l'activité biologique de la cible.

marché, les taux de succès en 2000 étaient d'environ 8 %<sup>6</sup>. Parmi les médicaments qui arrivent sur le marché, 50 % ont un comportement pharmacocinétique et un profil d'innocuité suboptimaux<sup>7</sup>. En outre, 22 médicaments seulement approuvés entre 1994 et 2001 modulaient les cibles nouvellement découvertes<sup>8</sup>.

**Tableau 1 : Les investissements en R et D, par fonction (2001)**

Étape	Pourcentage
Découverte	25
Préclinique	7
Phase I	7
Phase II	11
Phase III	23
Approbation réglementaire	12
Phase IV (après commercialisation)	11
Non catégorisée	4

Source : *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Annual Membership Survey, 2003.*

Le développement d'un médicament (en excluant l'examen réglementaire) prend environ 14 années, l'élimination des composantes peu prometteuses ayant lieu à chaque étape. La compréhension limitée de la fonction d'un gène ou des mécanismes biologiques qui influent sur le processus d'évolution de la maladie compte parmi les principales causes de l'accroissement du taux d'attrition associé au ciblage des médicaments. Les cibles choisies peuvent être insuffisamment liées à la maladie ou les effets secondaires peuvent avoir des effets plus importants que prévu. Notons cependant que l'investissement accru dans de nouvelles cibles pour élaborer des médicaments performants ne comblera pas nécessairement les écarts de productivité. Le *Centre for Medicines Research International (CMR)*, premier fournisseur d'indicateurs de rendement pour la R et D dans le secteur pharmaceutique, a révélé récemment qu'entre 2000 et 2002, seulement 3 % des projets fondés sur de nouvelles cibles avaient atteint l'étape préclinique, comparativement à 17 % des projets fondés sur des cibles connues et que ces 3 % avaient dépassé de 16 mois le délai moyen.

**Tableau 2 : La durée des programmes de R et D (en années)**

Étapes	Durée estimative
<b>Biologie</b>	
• Désignation de la cible, fixation des priorités	1,0
• Validation de la cible	2,0
<b>Chimie</b>	
• Chimie combinatoire et criblage	0,5
• Optimisation des composés prometteurs	2,7
<b>Développement</b>	
• Préclinique	1,6
• Clinique	6,0
<b>Examen réglementaire</b>	1,5
<b>Total</b>	<b>15,3</b>

Source : *Tufts Center for the Study of Drug Development, Boston Consulting Group.*

<sup>6</sup> Food and Drug Administration. « *Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products* », mars 2004.

<sup>7</sup> J. Hodgson. « *ADMET—turning chemicals into drugs* », *Nature Biotechnology*, août 2001, p. 722.

<sup>8</sup> Christopher Dobson. « *Chemical Space and Biology* », *Nature*, décembre 2004, p. 826.

Puisque les décisions de sélection de la cible déclenchent toutes les dépenses de recherche, il est essentiel que de meilleures technologies puissent rejeter le plus tôt possible les candidats médiocres, afin d'améliorer les taux de succès globaux et réduire les délais et les coûts du développement clinique. L'intérêt accru pour les thérapies propres aux maladies chroniques et dégénératives ne fera que rendre plus coûteuse la recherche clinique puisqu'elle nécessite des soins complexes et coûteux, des essais cliniques plus imposants et des délais plus longs pour en confirmer l'efficacité.

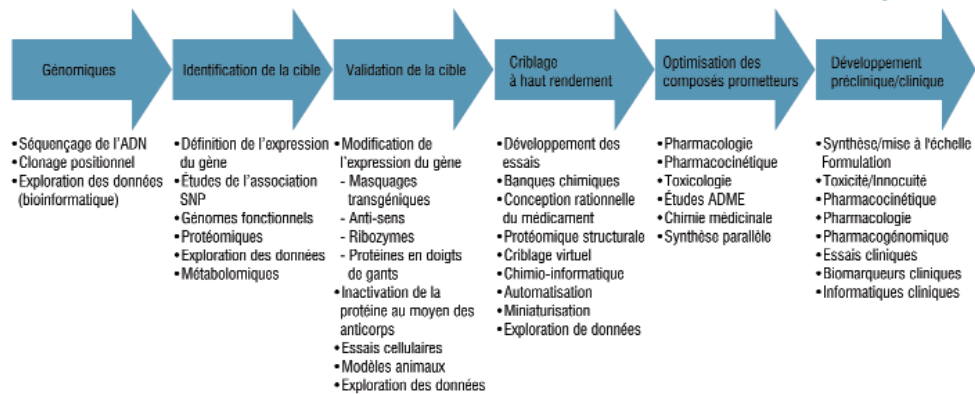
### 1.2.2 La découverte d'un médicament

La découverte d'un médicament est souvent considérée comme un processus qui évolue de façon linéaire selon les étapes suivantes : de la découverte du gène à la définition de sa fonction (identification de la cible), suivi de la validation de la cible, de la chimie combinatoire, du criblage à haut rendement, de la sélection de la dose et de l'optimisation des composés prometteurs (Figure 2). L'efficacité de chacune de ces étapes dépend du niveau actuel de la technologie. Par exemple, grâce aux progrès concernant le séquençage de l'ADN, la découverte du gène n'est plus un goulot d'étranglement, et le criblage à très haut rendement a permis aux chercheurs de tester de 100 000 à 200 000 échantillons par jour. Les présentes étapes cinétiquement limitantes sont la validation et l'identification de la cible.

On estime qu'environ 100 cibles sont à l'origine de tous les médicaments lancés sur le marché et que les ventes des 100 principaux médicaments sont basées sur 43 cibles seulement<sup>9</sup>. La plupart des médicaments ont été développés pour des cibles telles que les enzymes, les récepteurs couplés à une protéine G et les protéines kinases. Une grande variété de maladies est influencée par les canaux ioniques mais seulement quelques-unes d'entre elles ont été exploitées commercialement en tant que cibles en raison de l'insuffisance d'information structurale et de la présence de goulots d'étranglement dans les technologies de dosage à haut rendement. Cette catégorie de cibles permet d'entrevoir des perspectives pour le traitement des douleurs chroniques, de la toxicomanie, de l'anxiété, de la schizophrénie et du Parkinson. L'identification de la cible est particulièrement difficile en neurosciences en raison de la complexité du cerveau.

La métabolomique, l'interférence à l'ARN et la génomique chimique sont utilisés pour réduire les goulots d'étranglement dans la validation de la cible, tandis que les cellules souches et la biologie des systèmes constituent des outils éventuels d'identification de la cible. Les biomarqueurs qui servent à la catégorisation des patients dans les essais cliniques réduiront davantage les risques associés aux nouvelles cibles. Les nouvelles stratégies de criblage et d'optimisation des composés prometteurs comprennent la synthèse organique à micro-ondes des banques de composés (grandes bases de données hypothétiques de structures chimiques), le criblage à haut rendement et les technologies de modélisation *in silico* pour guider la sélection et l'optimisation des composés prometteurs, et la prévision anticipée des caractéristiques ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) en utilisant, par exemple, les cellules souches.

Figure 2 : Le processus de découverte et de développement d'un médicament dérivé de la génomique



Source : Decision Resources Inc., « Advances in High-throughput Screening—Do They Lead to New Drugs? », *Drug Research and Design*, octobre 2003.

<sup>9</sup> U. Betz. « How many genomic targets can a portfolio afford », *Drug Discovery Today*, août 2005, p. 1059.

### Validation de la cible

La validation de la cible consiste à déterminer qu'une protéine cible est cruciale au processus d'évolution de la maladie, que la modulation de la cible au moyen d'un médicament moléculaire ou d'un anticorps monoclonal aura probablement un effet thérapeutique et que tout effet de ce type dépendra de la dose. Les cibles les plus récentes qui ont été découvertes par le biais de la génomique n'ont pas fait l'objet d'une étude suffisante portant sur la biologie sous-jacente et, plus particulièrement, sur la complexité des voies de transmission des signaux extracellulaires et intracellulaires, contrairement aux cibles plus anciennes dont l'influence sur l'évolution de la maladie a été relativement bien comprise.

Les cobayes de la famille des mammifères, notamment la souris, ont traditionnellement servi à valider les cibles thérapeutiques. Des souches avec des mutations ou suppressions de certains gènes sont créées au moyen des techniques de blocage génétique classiques afin de déterminer les effets de l'activité modifiée du gène sur certains tissus. Notons toutefois que le processus est coûteux et ne peut pas produire un rendement élevé.

**L'interférence à l'ARN.** Des techniques de réduction plus rapides utilisant l'anti-sens et plus récemment l'interférence à l'ARN (iARN)<sup>10</sup> sont appliquées à des organismes de classe inférieure comme les nématodes, les mouches à fruits et le poisson-zèbre<sup>11</sup>, qui se prêtent à des analyses à haut rendement. L'iARN peut non seulement industrialiser la validation et l'identification des cibles *in vivo* mais aussi permettre que la molécule puisse être convertie en un agent thérapeutique qui bloque l'expression du gène. Cependant, un certain nombre de défis ayant trait à l'exécution, à la distribution médiocre dans les tissus, aux effets secondaires et à la variabilité du degré de suppression entre les gènes doivent être résolus avant que ces techniques ne puissent être utilisées comme thérapie.

**Les bactériophages** ont toujours été considérés comme des agents thérapeutiques antibactériens potentiels, puisqu'ils peuvent développer des protéines uniques qui rendent inactives les protéines cellulaires critiques. Cependant, ils peuvent aussi être utilisés comme des cribles à rendement élevé pour identifier et valider les petites molécules antimicrobiennes validées au moyen des bactériophages. Ces petites molécules pourraient être moins coûteuses et plus efficaces que les antibiotiques traditionnels.

**La métabolomique.** Beaucoup de blocages génétiques (suppressions) dans les cellules ou les organismes modèles ne produisent pas de modifications manifestes à cause de la redondance des mécanismes moléculaires, ce qui rend difficile les études fonctionnelles de ces gènes. La métabolomique est l'identification de nouveaux profils de métabolites (p. ex., lipides, glucides, acides aminés et hormones) dans les échantillons de fluide ou de tissu biologique qui se manifestent lorsque l'état normal est perturbé par la maladie ou par les médicaments. La mesure précise des changements dans les concentrations de métabolites peut servir à définir la fonction de gènes inconnus, à identifier les enzymes ou les protéines critiques, à élaborer une hypothèse biochimique du processus d'évolution de la maladie, et à valider les cibles thérapeutiques en mesurant les effets du composé médicamenteux. La métabolomique devrait aussi soutenir la biologie des systèmes en fournissant des renseignements sur les mécanismes moléculaires reliés qui se trouvent dans les cellules et les organismes. Pour les applications du développement clinique, les changements des profils métaboliques pourraient produire des biomarqueurs pour la toxicité éventuelle de même que des marqueurs pour le triage et le contrôle des patients visés par les essais cliniques.

De toute façon, il faudra attendre un certain nombre d'années avant que la métabolomique exerce un effet majeur sur la découverte des médicaments, puisque cette technique dépend fortement de l'élaboration des nouveaux outils bioinformatiques nécessaires à l'interprétation des immenses bases de données<sup>12</sup>. Par ailleurs, les techniques de détection existantes (spectrométrie de masse, spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, chromatographie en phase liquide ou gazeuse) laissent à désirer en ce qui concerne le débit, la

<sup>10</sup> Dans l'iARN, un segment ARN à double brin est introduit dans les cellules ou les organismes pour désactiver un gène particulier en le liant à son ARN ou en provoquant la dégradation de son ARN.

<sup>11</sup> Étant donné que chaque organisme n'est pas doté de toutes les caractéristiques de la physiologie humaine, il faut disposer de plus d'un modèle pour améliorer la capacité prédictive humaine.

<sup>12</sup> Les réponses métaboliques, par exemple, sont influencées par des variables telles que les protéines, les régimes alimentaires et l'âge qui peuvent masquer les effets de la maladie; de même, le nombre des différents métabolites est inconnu, variant, selon les estimations, entre 2 000 et 20 000.

sensibilité et le degré de multiplexage. Nous avons besoin de meilleures technologies pour le traitement et la préparation des échantillons. Plusieurs groupes de recherche européens (*Imperial College, BioCentrum Amsterdam, le Max Planck Institute*) s'activent aux recherches axées sur les métabolites et ceux-ci représentent aussi un élément majeur de la carte routière de la recherche médicale des *US National Institutes of Health (NIH)*.

**Génomique chimique.** Bien qu'elle soit validée, une cible peut ne pas être thérapeutique<sup>13</sup>, parce qu'elle ne possède pas les sites dont la taille, la forme et les propriétés physico-chimiques et électroniques permettent de lier des petites molécules avec un degré élevé d'affinité et de spécificité. Une cible de remplacement dans le mécanisme organique de progression d'une maladie pourrait donner des résultats supérieurs. Certains processus, comme les interactions protéine-protéine, sont généralement considérés non thérapeutiques<sup>14</sup> à cause de la structure générale du site d'interface. Il n'existe pas sur le marché de médicaments à base de petites molécules (à l'exception de quelques produits naturels) qui visent les interactions protéine-protéine. Les autres cibles qui peuvent ne pas être thérapeutiques comprennent le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (pour le cancer colorectal) ou le facteur alpha de la nécrose tumorale (pour les maladies inflammatoires). Ces cas sont actuellement traités au moyen de protéines recombinées ou par des médicaments dérivés d'anticorps monoclonaux, médicaments dont la fabrication est beaucoup plus coûteuse et qui doivent être administrés par injection. Étant essentielles à beaucoup de processus biologiques, les voies d'interaction protéine-protéine sont des cibles thérapeutiques très attrayantes pour les petites molécules et stimulent de plus en plus l'intérêt des chercheurs dans ce domaine.

Le nombre de cibles thérapeutiques est plus faible que celui des gènes du génome humain qui sont de l'ordre de 22 300. On estime qu'il y a encore 480 cibles à exploiter pour les petites molécules, 1 800 autres cibles pour la protéinothérapie et un autre groupe de 2 100 cibles pour la génothérapie et la thérapeutique SIARN<sup>15</sup>. En outre, il y a des milliers de cibles protéiques éventuelles pour les maladies infectieuses provenant d'organismes microbiens et parasitaires, dont seulement une trentaine, par exemple, sont ciblées par les antibiotiques prescrits actuellement. Au lieu d'adopter la stratégie pharmaceutique traditionnelle qui consiste à commencer par la cible pour trouver le médicament, la génomique chimique ou la biologie chimique utilise les sondages chimiques particuliers dont les activités biologiques sont connues pour perturber un système biologique (p. ex., un essai basé sur la cellule) afin de découvrir la cible et le mécanisme précis qui sont affectés par le produit chimique. Grâce à cette approche, la fonction du gène et la validation de la cible suite à un criblage à haut rendement, permettent ainsi de déterminer plus tôt l'activité thérapeutique. Les petites molécules ou composés produits peuvent servir à la fois d'outils de sondage des mécanismes biologiques et de composés prometteurs pour l'optimisation des propriétés du médicament. Les défis techniques comprennent l'élaboration de nouveaux outils de calcul et d'analyses des données pour la conception de diverses banques de composés et la conception de nouvelles technologies de criblage comme les matrices de petites molécules, les matrices de protéine et les essais fonctionnels basés sur les cellules pour identifier les inhibiteurs. Le *NIH* a récemment lancé un important projet dans ce domaine.


### Identification de la cible

Les cellules souches, cellules non spécialisées qui peuvent générer un grand nombre de cellules ayant des fonctions spécifiques, se prêtent à certaines applications éventuelles dans la thérapie cellulaire et la médecine régénératrice. Elles sont également utilisées dans la découverte des médicaments pour comprendre les mécanismes de la maladie et pour identifier les cibles, pour améliorer les essais de criblage, pour la toxicologie et les études du métabolisme. La compréhension des mécanismes génétiques qui poussent les cellules souches à se multiplier, à migrer et à se différencier pourrait donner lieu à l'identification de cibles qui peuvent être manipulées avec

<sup>13</sup> Il y a une différence entre le caractère thérapeutique et l'activité biologique. Une protéine peut être thérapeutique mais la modulation de sa fonction avec une petite molécule peut avoir une valeur thérapeutique limitée. D'autre part, une protéine peut avoir un rôle important dans l'évolution de la maladie sans pour autant être une cible thérapeutique.

<sup>14</sup> Les mécanismes de l'interaction protéine-protéine trouvées dans l'apoptose, le principal mécanisme de la mort cellulaire programmée (les cellules cancéreuses, par exemple, témoignent d'une croissance cellulaire non vérifiée causée par le manque d'apoptose) n'ont pas de cibles thérapeutiques connues. Cela a entraîné l'utilisation d'une stratégie de remplacement basée sur les inducteurs d'apoptose antisense, mais ces agents créent des problèmes concernant la libération du médicament.

<sup>15</sup> U. Betz. « *How Many Genomics Targets Can a Portfolio Afford* », *Drug Discovery Today*, août 2005, p. 1061.



des médicaments à petites molécules. Le processus de différenciation des cellules comporte plusieurs étapes importantes qui peuvent servir de cibles aux médicaments et permettre à ces derniers de produire des cellules déterminées qui atténuent les effets de la maladie.

Les thérapies peuvent être basées sur les molécules sécrétées par les cellules souches ou par ces mêmes cellules souches. Nous pouvons mentionner en ce sens la manipulation thérapeutique des cellules souches qui visent à régénérer les cellules musculaires cardiaques ou les médicaments qui peuvent stimuler les cellules souches pour régénérer les neurones dans la maladie de Parkinson. La source, la stabilité et la croissance des cellules souches et de leurs lignées cellulaires dérivées représentent des défis de taille. On a également besoin d'un plus grand nombre de chercheurs formés pour procéder à la culture et la manipulation des cellules souches.

**Épigénèse.** C'est l'étude des modifications héréditaires de certaines fonctions génétiques qui se produisent sans modification de la séquence d'ADN. Trois systèmes sont utilisés pour déclencher et maintenir la régulation épigénétique du gène : la méthylation de l'ADN (processus par lequel une enzyme attache un groupement méthyl à l'ADN), l'interférence ou l'inhibition à l'ARN et la modification des histones (les histones sont une famille de protéines associées à l'ADN). La perturbation de l'un ou de chacun de ces systèmes peut provoquer l'expression inappropriée ou l'inhibition des gènes. L'épigénèse est particulièrement importante dans le cancer et les maladies liées au vieillissement. La compréhension des mécanismes moléculaires a permis d'identifier de nouvelles cibles pour le développement des médicaments anticancéreux. La plupart des activités commerciales ont porté sur le développement d'inhibiteurs d'enzyme ADN méthyltransférase (DNMT) et histone déacétylase (HDAC) (p. ex., *MethylGene* de Montréal, pour le dernier exemple). Comme ce ne sont pas toutes les tumeurs ou tous les patients qui profiteront nécessairement de ces thérapies génétiques, ce domaine nécessitera probablement le développement de produits diagnostiques connexes. La stratégie de traitement optimal pourrait comporter une thérapie combinée, c'est-à-dire utilisant à la fois un inhibiteur de DNMT et un inhibiteur de HDAC.

**Biologie des systèmes anatomiques.** Traditionnellement, la découverte d'un médicament vise principalement à comprendre une par une les fonctions des composantes d'un système biologique, comme la fonction d'un gène ou d'une protéine donnée et la modification d'une seule cible. Mais en général, les gènes ne fonctionnent pas de façon autonome mais plutôt dans le cadre d'un système de réseaux ou de mécanismes interdépendants. La biologie des systèmes est l'étude des nombreuses composantes interdépendantes qui régissent le comportement du réseau biologique dans des conditions dynamiques, grâce à des modèles mathématiques fondés sur des données expérimentales. Elle essaie de comprendre et de prévoir le comportement d'un système particulier, qu'il s'agisse d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe, avant et après une perturbation (p. ex., l'injection d'un médicament). L'approche permet d'identifier de nouvelles stratégies expérimentales « non éprouvées », puis de raffiner les modèles par un processus itératif afin de tenir compte des résultats des nouveaux tests.

Dans l'immédiat, la biologie des systèmes servira à sélectionner des cibles thérapeutiques et des candidats au développement de médicaments, qui comprend les biomarqueurs pour l'efficacité et la toxicité. Les objectifs à plus long terme visent à simuler des états pathologiques chez des « patients virtuels » afin de prévoir les effets de médicaments « virtuels » et d'optimiser le développement clinique. La biologie des systèmes permettra aussi de concevoir des fonctions biologiques nouvelles et améliorées qui n'existent pas dans la nature, grâce à la « biologie synthétique ». En raison de la complexité des systèmes biologiques, les efforts actuels portent uniquement sur des organismes simples ou des mécanismes spécifiques. Par exemple :

- Un modèle de récepteur couplé à une protéine G pour simuler un mécanisme de transduction de signal;
- Un mécanisme de défaillance cardiaque;
- Des essais de bioéquivalence pour une formulation de dose contrôlée;
- Des cellules du foie pour simuler les tests de toxicité;
- Un modèle de métabolisme de glucose utilisé dans la conception des essais de phase I d'un médicament pour le diabète de type 2;
- Le rôle de la phosphodiesterase en tant que cible thérapeutique éventuelle pour l'asthme;
- Un modèle d'antibiorésistance pour les *E. coli*;

- Un modèle d'activité électrique dans le cœur humain, conçu pour évaluer les médicaments qui pourraient déclencher la prolongation de l'intervalle Q-T.

Les États-Unis possèdent un important programme d'investissement axé sur la biologie des systèmes. Plusieurs autres pays, comme l'Allemagne (cellules hépatiques) et le Japon (modélisation informatique) ont également mis sur pied des programmes nationaux. Ce domaine est tributaire de la disponibilité d'une technologie améliorée pour l'établissement du profil des métabolites, des techniques d'imagerie en temps réel au niveau de la cellule afin d'améliorer les mensurations, des algorithmes de simulation robustes et plus rapides, et d'une capacité informatique accrue pour mettre en liaison les différents types de sources de données biologiques. Les normes communes faciliteront l'échange des outils de prévision, des modèles et des simulations, et de la conception de bases de données pertinentes pour la conservation de ces données. La politique régissant la propriété intellectuelle (PI) devra aussi être clarifiée; autrement, nous risquons de voir plusieurs demandes de brevet déposées pour des composantes d'un même système par divers chercheurs. Cette situation pourrait nuire à la commercialisation et mener à des poursuites potentielles pour contrefaçon de brevet ou des démarches complexes pour l'octroi de licence.


**Glycobiologie (Glycomique).** Des modifications post-traductionnelles relativement simples apportées aux protéines, telles la phosphorylation ou l'acylation, ont été abondamment ciblées pour la découverte de médicaments. Cependant, une plus grande diversité structurale et fonctionnelle des protéines est créée par une modification plus complexe appelée glycosylation ou l'attachement des structures de glucides appelées glycans. Plusieurs processus biologiques — transformation du cancer, reconnaissance d'un pathogène, régulation du système immunitaire, réparation de tissus, réaction anti-infectieuse — impliquent une liaison glucide-récepteur. À cause de leur rôle important dans de nombreux processus d'évolution des maladies, les molécules glucidiques et leur interaction représentent des cibles éventuelles pour les médicaments qui peuvent interférer avec les enzymes affectant les glucides, avec l'adhésion cellulaire, etc.

Parmi les exemples de l'application de la glycosylation à la découverte des médicaments, mentionnons un vaccin antipaludisme dérivé d'une toxine identique à celle qui est produite par *Plasmodium falciparum*, des inhibiteurs de neuraminidase et de sélectine des inhibiteurs de glycosyl et de sulfotransférase, un vaccin VIH basé sur l'épitope 2G12 du VIH gp120<sup>16</sup>, et un vaccin anticancéreux glycopeptidique contenant cinq antigènes. En dépit de ces exemples, l'étude de la biologie des glucides a été essentiellement négligée dans le développement des médicaments à cause de sa structure moléculaire complexe (les sucres existent sous des formes ramifiées plutôt que sous la forme linéaire de l'ADN) et du manque d'outils et de méthodes analytiques à haut rendement. Cette insuffisance des connaissances rend très difficile la définition de leur structure moléculaire et l'étude de leurs interactions avec les récepteurs de surface de la cellule et la mise en lumière de leurs effets biologiques.

Un certain nombre de progrès récents ont permis de simplifier et d'accélérer la synthèse et l'analyse des glucides. Des enzymes spécifiques combinées à des outils tels que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectrométrie de masse (SM) et des algorithmes computationnels uniques ont été utilisées pour déterminer les séquences spécifiques contenues dans les chaînes de glucide et la manière dont les divers blocs sont liés. Il a donc été plus facile d'identifier les structures des glucides et de les mettre en corrélation avec l'activité biologique et de créer des candidats-médicaments améliorés qui présentent des niveaux de biodisponibilité plus élevés. Une micromatrice enduite de glucides — appelée « glycochip » — a été élaborée pour déterminer quelles structures glucidiques étaient fixées à une protéine et caractériser de nouvelles protéines fixatrices de glucides. Elle permet également d'identifier de nouvelles entités chimiques en tant qu'inhibiteurs éventuels d'interaction glycanes-protéines ou d'analyser l'immunogénicité en testant des échantillons sériques de la liaison anticorps-glycanes.

Néanmoins, il manque encore des outils à haut rendement pour déterminer les sites de fixation des glucides sur le squelette de la protéine et les méthodes qui permettent d'obtenir divers glucides à des fins

<sup>16</sup> T. Creavin. « *Antigen synthesis opens the door to a broad spectrum AIDS vaccine* », *Drug Discovery Today*, juin 2004, p. 507-508.



d'immobilisation et d'étude. La structure complexe des oligosaccharides a rendu impraticable la synthèse classique, mais plusieurs nouvelles méthodes ont été récemment commercialisées. Elles varient depuis la méthodologie synthétique de dosage en phase solide d'*Ancora Pharmaceuticals*, à la technique de la phase de solution monotope programmable de *Optimer Pharmaceuticals*, jusqu'au synthétiseur d'oligonucléotide d'*Applied Biosystem*, qui a été adapté afin de produire un hexasaccharide complexe. La plupart des recherches fondamentales en glycobiochimie se déroulent dans des universités et plusieurs projets publics dans le domaine gluconique ont été lancés aux États-Unis, au Japon, au Danemark et au Royaume-Uni afin de faire progresser les technologies de base.

**Nouvelles stratégies dans la recherche sur les vaccins.** La capacité de séquencer les bactéries a révolutionné la recherche sur les vaccins. Elle a permis d'identifier les vaccins potentiels sans avoir besoin de cultiver le pathogène ou ses composés *in vitro*. La méthode antérieure, en plus d'être coûteuse en temps ne permettait pas de traiter des pathogènes qui ne sont pas cultivables *in vitro*. En outre, elle permettait uniquement d'identifier les antigènes les plus abondants alors que les protéines les plus antigéniques peuvent n'être exprimées qu'à des niveaux très bas.

La « vaccinologie inversée » implique l'analyse *in silico* de séquences de génomes microbiens, suivie par l'expression des gènes intéressants et l'utilisation des protéines les plus immunogéniques à des fins de développement. Cette stratégie permet aux chercheurs de cibler les candidats antigènes les plus prometteurs en vue d'un développement plus rapide et moins coûteux. Initialement, elle a servi à identifier les antigènes potentiels pour un vaccin contre le méningocoque B, puis pour des vaccins contre le streptocoque du groupe B, la chlamydia et les virus de l'hépatite B et C. La technologie pourrait réduire dramatiquement le temps requis pour construire des souches virales de l'influenza. De plus, les vaccins contre les menaces pandémiques, comme le virus H5N1, ne peuvent être générés que par des processus génétiques inversés<sup>17</sup>.

Le développement d'un vaccin « universel » (p. ex., *Variations Biotechnologies Inc.*, au Québec) issu de régions stables du virus, qui serait efficace contre toutes les souches circulantes de l'influenza A et B représente une stratégie à long terme qui, en cas de succès, constituerait une percée sur les plans médical et manufacturier. La plupart des recherches portent sur la protéine 2 (M2) du canal ionique en raison de son changement antigénique limité par rapport aux deux autres glycoprotéines sur l'enveloppe virale de l'influenza, soit l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Cependant, un vaccin de ce type ne serait efficace que contre l'influenza A étant donné que la M2 n'est pas présente dans les souches de l'influenza B. Une autre approche concerne la sous-unité relativement conservée de la HA, soit la région charnière HA1/HA2, qui pourrait être utilisée pour l'influenza B. Les deux stratégies ne génèrent pas encore le niveau de protection des vaccins actuels lorsqu'ils sont testés sur des modèles animaux. L'accroissement de la réaction immunitaire nécessite encore beaucoup de travail.

Une nouvelle technique pourrait éventuellement surmonter les difficultés que présente la caractérisation des protéines de surface et élargir la portée des antigènes utilisés dans les vaccins. Elle consiste à traiter les pathogènes avec des enzymes afin de digérer, de façon sélective, les protéines saillantes exposées à la surface. Celles-ci sont ensuite identifiées par une combinaison de spectrométrie de masse et d'approches computationnelles, et peuvent être mises à l'essai en tant que vaccins à antigènes<sup>18</sup>.

De plus en plus d'indices semblent démontrer que les agents infectieux constituent un déterminant majeur au développement de certains cancers (p. ex., les papillomavirus pour le cancer du col utérin) et jouent un rôle dans la coronaropathie, les maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques et les diabètes, et dans les rejets après la greffe. Cette situation stimule la recherche axée sur l'identification de ces agents et des mécanismes correspondants de réaction immunitaire afin de développer des vaccins thérapeutiques pour les maladies

<sup>17</sup> P. Palese. « *Making Better Influenza Virus Vaccines* », [www.medscape.com/viewarticle/518514](http://www.medscape.com/viewarticle/518514), consulté le 21 décembre 2005.

<sup>18</sup> Manuel J. Rodriguez-Ortega et autre. « *Characterization and Identification of Vaccine Candidate proteins through Analysis of the Group A Streptococcus Surface Proteome* », *Nature Biotechnology*, février 2006, p. 191.



chroniques. Le *Canadian Network for Vaccines and Immunotherapeutics* (CANVAC) se consacrait au cancer mais son financement n'a pas été renouvelé au-delà de 2007.

La vaccination vise principalement les nourrissons et les enfants mais de nouvelles populations sont maintenant ciblées : adolescents, adultes, personnes âgées, femmes enceintes, personnes souffrant de maladies non infectieuses et personnes souffrant d'infections chroniques. Nous en savons peu sur l'immunorégulation aux différentes étapes du développement humain, sur la réaction immunitaire des êtres humains à l'infection chronique et sur le rôle des cellules T dans l'immunité provoquée par des vaccins.

### **Chimie combinatoire, criblage et optimisation des composés prometteurs**

La **chimie combinatoire** requiert la synthèse de milliers de composés chimiques. Différents groupes chimiques (résultant d'une sélection au hasard, de la prévision de propriétés médicamenteuses, d'une analyse computationnelle ou de publications antérieures) sont ajoutés au noyau d'une molécule, produisant ainsi des molécules aux diverses propriétés pharmacologiques. La technologie est définie d'après le type de réaction (en phase solide ou en phase liquide) et par les techniques servant à contrôler la diversité chimique (synthèse parallèle ou synthèse de séparation et de combinaison).

Une récente innovation remarquable, la *synthèse organique par micro-ondes*, permet de constituer rapidement des banques de composés en quelques minutes, alors que ce processus exigeait auparavant des heures ou des journées. La reproductibilité est supérieure et les protocoles de purification sont simplifiés grâce à la réduction des produits secondaires indésirables. Cette technique est également utile dans la synthèse chimique des glucides et dans la découverte de nouvelles réactions chimiques. Des efforts sont aussi déployés pour diversifier la synthèse des banques, puisque la diversité chimique et la diversité structurale sont aussi importantes que la taille des banques. L'une des approches consiste à modifier la structure de base de la molécule initiale plutôt que celle des groupes fonctionnels. On se sert aussi de la réorganisation de l'ADN pour créer de nouvelles molécules biologiquement actives pour la production de banques de produits naturels puisque les produits naturels offrent plus de diversité structurale que les composés synthétiques<sup>19</sup>.

**Tendances en matière de criblage.** Dans le criblage à haut rendement, les grandes banques produites par le biais de la chimie combinatoire sont triées en fonction de cibles thérapeutiques afin de savoir lequel des composés se fixe à la cible ou empêche une réaction particulière. Les composés ainsi découverts passent au criblage secondaire pour la vérification de propriétés telles que la toxicité et la solubilité. Les composés prometteurs produits de cette façon sont ensuite optimisés grâce à la chimie médicinale<sup>20</sup> puis transmis à la première étape de développement.


Le processus a cependant augmenté le coût pour la découverte des médicaments pour diverses raisons :

- L'investissement élevé dans les infrastructures, les méthodes de détection, la robotique, le criblage des doses (les cribles types coûtent entre 100 000 et un million de dollars) et le logiciel informatique.
- Le nombre de composés isolés est très faible à cause de l'absence de tests biochimiques adéquats dans le criblage de deux cibles thérapeutiques majeures — les récepteurs couplés à la protéine G (RCPG) et les canaux ioniques<sup>21</sup>;
- L'incapacité d'optimiser les composés prometteurs identifiés grâce à la chimie médicinale;
- Les composés identifiés appartiennent souvent à des catégories de médicaments connus et, par conséquent, ne peuvent pas être brevetés;
- Les petites molécules ne peuvent pas traiter les cibles non thérapeutiques comme les interactions protéine-protéine.

<sup>19</sup> Christopher Dobson. « *Chemical Space and Biology, Nature* », décembre 2004, p. 827.

<sup>20</sup> La synthèse et le testage renouvelé des analogues afin de s'assurer que le composé, en tant que cible biologique, possède des propriétés pharmacologiques acceptables.

<sup>21</sup> Les RCPG doivent être criblés selon un format cellulaire, de façon à refléter l'environnement *in vivo*. Quant aux méthodes de criblage des canaux ioniques (la technique du « patch-clamp » qui mesure les courants ioniques sous une tension de membrane définie), elles ont un débit très faible, nécessitent des opérateurs techniquement qualifiés et sont difficilement mises à l'échelle. En outre, les banques de canaux ioniques ne profitent pas autant que les RCPG d'une diversité chimique aussi grande et d'un nombre de ligands connus suffisamment élevé pour servir de point de départ.



Le virage en faveur des essais basés sur des tests de fonctionnalité cellulaire facilite le criblage en conditions physiologiques et génère plus d'information à partir de chaque test. Les stratégies comprennent :

- Les essais multiplexés qui utilisent une grande variété de lignées cellulaires ou de cibles dans un milieu donné pour réduire le coût des réactifs et accroître la vitesse;
- Les essais qui se prêtent au criblage d'un grand nombre de différentes catégories de cibles;
- La substitution des microfluides aux systèmes traditionnels de culture en boîte;
- De nouvelles technologies telles que les puces microfluides pour accroître l'efficacité des méthodes *patch clamp* pour le criblage des canaux ioniques;
- L'analyse simultanée de cibles thérapeutiques avec des marqueurs d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) dans un milieu particulier.

Dans environ 50 % des cas, les échecs de développement (coûtant quelque 70 millions de dollars US) sont dus à la médiocrité des propriétés ADMET. Les produits qui arrivent réellement sur le marché pourraient avoir des propriétés sous-optimales ou risquent d'être retirés du marché (p. ex., Vioxx) à cause de problèmes de sécurité qui ne se manifestent qu'après la mise en marché du médicament. Les essais sont habituellement effectués durant l'étape d'optimisation des composés prometteurs en raison du coût (le nombre de composés à examiner est réduit) et de la faible quantité des cellules humaines, des tissus, des protéines sériques ou des modèles animaux utilisés *in vitro*. Certains croient aussi que les propriétés qui laissent à désirer peuvent être modifiées ultérieurement au moyen de la chimie médicinale mais, comme on l'a noté, cette démarche n'a pas toujours été concluante.

La prévision précoce de la toxicité au niveau du foie, du cœur, des reins et du système nerveux central (SNC) est cruciale. Selon le *Tufts Center for Drug Development*, trois classes thérapeutiques de médicaments — cardiovasculaires, anesthésiques/analgésiques et anti-infectieux — étaient à l'origine de 70 % des retraits de médicaments entre 1980 et 2005, et 50 % de ces retraits étaient dus aux effets du médicament sur les fonctions cardiaques et rénales, et 40 % étaient dus à la toxicité hépatique. La prolongation de l'intervalle QT<sup>22</sup> provoquée par les médicaments a entraîné le retrait d'au moins cinq médicaments depuis 1999 et l'émission de mises en garde pour plusieurs autres. Les médicaments ou les indications thérapeutiques qui risquent fortement de provoquer la prolongation de l'intervalle QT comprennent les médicaments antiviraux et anti-infectieux qui nécessitent d'avoir des concentrations plasmatiques de niveau élevé pour supprimer la résistance, ils comprennent aussi les médicaments pour contrôler la douleur et les médicaments antipsychotiques qui se prêtent à la surdose, et les interactions médicament-médicament, via le cytochrome P450, qui peuvent accroître le niveau de concentration plasmatique des médicaments. L'efficacité des médicaments du SNC dépend de leur capacité de pénétrer facilement la barrière hémato-encéphalique, mais les autres médicaments doivent être incapables de la franchir afin de réduire au minimum la toxicité au niveau du SNC.

Parmi les essais et les outils prometteurs qui permettent d'accroître le débit et la prévisibilité du criblage ADMET figurent les hépatocytes<sup>23</sup>, dérivés de cellules souches pour les mesures du métabolisme, les lignées de cellules génétiquement modifiées qui activent les métabolismes hépatiques des médicaments pour prévoir les interactions médicament-médicament et les essais basés sur le poisson zèbre en tant qu'outil de prévision de la toxicité qui peuvent être utilisés à un débit élevé.

---

<sup>22</sup> Anomalie de repolarisation des muscles cardiaques désignée par l'intervalle de temps entre la déflexion de l'onde Q et la fin de l'onde T d'un électrocardiogramme.

<sup>23</sup> Étant donné que la sécurité et l'efficacité d'un médicament dépendent fréquemment de la manière dont le médicament est métabolisé dans le foie ainsi que de la production ou de la non-production de métabolites toxiques ou inactifs, les essais sont basés sur les hépatocytes (cellules hépatiques) prélevés sur des cadavres; le tissu hépatique humain est coûteux et difficile à obtenir.

Le **criblage à débit élevé (CDE)** peut transformer plus efficacement les composés isolés en composés prometteurs (c.-à-d. améliorer la qualité du composé prometteur en désignant les composés qui ont le plus de chance de réussir). Le CDE implique l'utilisation de sondes et de diverses techniques d'imagerie pour visualiser les cellules et mesurer les effets multiples d'un candidat-médicament (p. ex., inhibition d'une fixation, apoptose, sélectivité, toxicité, perméabilité cellulaire) sur les voies métaboliques au cours d'une période prolongée. Parmi les applications, figurent la validation des cibles, le développement des tests, l'évaluation *in vitro* de la cytotoxicité et le classement par ordre de priorité des composés prometteurs. Cependant, la technologie est coûteuse, a un débit relativement faible et engendre plus de défis que le criblage à haut rendement basé sur des essais biochimiques ou cellulaires. Une meilleure qualité d'essais multiplexeurs est nécessaire pour mesurer les cibles et les processus cellulaires multiples dans un grand nombre de types de cellule. Des méthodes plus efficaces pour extraire et analyser les données-images produites, des sondes moléculaires plus brillantes, plus petites et plus sensibles qui seraient capables de suivre les processus cellulaires dynamiques à l'intérieur des cellules sans perturber les composants cellulaires ainsi que de meilleurs logiciels d'intelligence artificielle et de reconnaissance de modèles sont requises.

Les outils **in silico** comme la **chimio-informatique**, la conception de médicaments assistée par ordinateur et le criblage virtuel servent aussi à guider la sélection et l'optimisation des composés prometteurs. La chimio-informatique implique la sélection par ordinateur des structures chimiques liées à la bioactivité à partir d'un vaste ensemble de données pour des synthèses et des essais plus pointus. Les méthodes de sélection comprennent la similarité avec des médicaments connus et les **criblages virtuels**, l'utilisation d'algorithmes pour prédire le degré d'affinité entre une protéine cible et une banque virtuelle. La précision des prévisions est limitée par le manque de données expérimentales (p. ex., structure précise des protéines), des bases de données inaccessibles (les bases de données de la chimio-informatique appartiennent habituellement à des particuliers ou ne sont pas convenablement organisées), et des algorithmes d'extraction inefficaces<sup>24</sup>.

La **modélisation basée sur la structure**<sup>25</sup> est un autre outil qui présente, sur le plan de la découverte des médicaments, une approche plus rationnelle que le criblage aléatoire. La connaissance de la structure tridimensionnelle des protéines peut mener à la conception de molécules médicamenteuses qui cadrent parfaitement avec les sites de fixation des cibles protéiniques. Dans le cas de la découverte d'agents anti-infectieux cela peut aider à déterminer les structures des protéines dont la fonction n'est pas caractérisée en tant que cibles éventuelles pour les nouveaux antibiotiques. Bien que plusieurs médicaments (par exemple, le Viracept™ inhibiteur de protéase VIH) aient été commercialisés suite à des travaux de modélisation de structures, les coûts et les faibles rendements ont réduit l'utilisation de cette technique à l'étape d'optimisation de l'activité et de la sélectivité. Les percées récentes<sup>26</sup> dans l'industrialisation de la détermination de la structure protéinique, alliées à des outils tels que le criblage virtuel, ont rendu possible l'application de cette technique à une étape plus précoce du processus.

Parmi les tendances importantes, mentionnons l'utilisation de la cristallographie à rayons-X ou de la résonance magnétique nucléaire pour le criblage basé sur des fragments. Les molécules à faible poids moléculaire et à faibles liaisons, qui ont un ou plusieurs groupes fonctionnels, peuvent être facilement identifiées par rapport aux bio-essais traditionnels qui ne permettent pas de révéler les composés de basse affinité. Les différents fragments qui s'attachent au site peuvent ensuite être reliés afin de produire un nouveau composé de plus haute affinité et de

<sup>24</sup> Des algorithmes plus précis qui prennent en considération la flexibilité des angles de torsion dans les protéines et dans les petites molécules pourront mieux prévoir comment ces deux matières interagissent l'une avec l'autre. Si des banques volumineuses doivent être criblées dans un délai raisonnable, il faut avoir des algorithmes plus rapides et un surcroît de puissance de calcul. Les fonctions actuelles de comptage ne peuvent pas classer les différences subtiles entre les ligands ou modéliser convenablement les effets secondaires.

<sup>25</sup> La cristallographie à rayons-x, la résonance magnétique nucléaire et la modélisation de l'homologie servent à calculer la structure 3-D d'une protéine cible. Des algorithmes d'ordinateur sont ensuite utilisés pour calculer les lieux de liaison probables pour les molécules et pour sélectionner, à partir d'une base de données, des composés ayant des formes et des fonctions moléculaires appropriées. Ces composés sont placés dans les régions de la structure protéinique et classés sur la base de leurs interactions électrostatiques avec le site cible pour modifier l'activité biologique de la protéine.

<sup>26</sup> Les percées comprennent l'utilisation de robots de manutention et de distribution des liquides, la capacité de distribuer des nanogouttelettes de protéine (ce qui a entraîné l'apparition plus rapide de cristaux), la disponibilité d'un faisceau synchrotronique plus intense qui facilite l'analyse de ces très petits cristaux et les robots de montage et d'alignement des cristaux qui permettent que les données des rayons-X puissent être recueillies sans supervision humaine 24 heures par jour.

plus faible poids moléculaire que le composé élaboré au moyen de la chimie combinatoire conventionnelle et des techniques habituelles d'optimisation des composés prometteurs.

La stratégie à court terme consiste à utiliser les renseignements sur la structure des récepteurs de médicament éventuels afin de concevoir des banques plus spécialisées à l'appui de la sélection et de l'optimisation des composés prometteurs (p. ex., *Chemical Computing Group*, de Montréal).

L'objectif à long terme réside dans la prévision *in silico* de propriétés ADMET sur la base des structures chimiques seulement afin d'éliminer les structures qui ont un effet secondaire indésirable (les différentes variétés d'un récepteur protéinique particulier pourraient provoquer des variations dans la réaction aux médicaments).

Les modèles actuels ont une faible capacité prédictive à cause notamment du nombre limité de données concernant la toxicité et la pharmacocinétique mais l'on s'attend à ce que cette situation s'améliore suite à l'introduction récente de la technologie automatisée *patch-clamp* à débit élevé pour le dépistage des canaux ioniques. Parmi les programmes de recherche actifs figurent la modélisation *in silico* pour les bloqueurs de canaux de sodium et de potassium hERG qui provoquent la prolongation de l'intervalle Q-T. Grâce à la compréhension des relations activité/structure qui contrôle les interactions hERG-thérapeutique et à la modélisation *in vitro* d'un schéma de perméabilité des composés à travers la barrière hémato-encéphalique, nous pourrions mieux comprendre ce modèle<sup>27</sup>. (Le *Chemical Computing Group* offre un logiciel pour la prévision de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et l'attachement des composés à différentes catégories de récepteurs.)

Une technologie utilisant la microscopie électronique à transmission en combinaison avec des algorithmes commerciaux permet d'obtenir des images 3D détaillées des protéines. Les applications comprennent l'analyse de mécanismes moléculaires tels que la dynamique structurale des canaux ioniques ou l'étude des protéines flexibles de même que la validation des modèles précliniques et l'analyse des candidats-médicaments<sup>28</sup>.

Selon certaines estimations, la conception de médicaments assistée par ordinateur permettrait d'économiser jusqu'à 50 % des coûts de R et D entre la sélection de la cible et la présentation d'un nouveau médicament expérimental<sup>29</sup>; mais cette technique pourrait prendre dix ans avant de devenir largement applicable à un grand groupe de cibles. Les défis à relever tiennent notamment à la faible proportion des structures de protéines cristallisées qui ont été déterminées jusqu'à présent. Ceci s'applique particulièrement aux types les plus importants qui représentent plus de la moitié des protéines — celles qui sont attachées à des membranes cellulaires telles que les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) — qu'il est quasiment impossible de cristalliser (la rhodopsine bovine étant la seule exception actuelle). En outre, les protéines peuvent prendre plusieurs formes qui varient durant la fixation, ce qui fait que de nombreuses structures différentes pour une seule protéine devront être déduites. Enfin, l'expression à haut débit de protéines est un important goulot d'étranglement. Par exemple, de l'ensemble des protéines, 33 % seulement sont exprimées sous une forme soluble et de ce pourcentage, à peine 50 % produisent des cristaux à structure diffractante de haute qualité.

Ce problème peut être traité au moyen d'un appareil microfluidique — le système Topaz™ — récemment lancé par l'entreprise américaine *Fluidigm* ou au moyen d'une technique de diffraction nouvellement mise au point (diffusion par rayons-X à grand angle des protéines dans une solution), laquelle n'implique pas la croissance des cristaux de haute qualité nécessaires à la cristallographie par rayons-X. Cette dernière technique peut également se révéler utile en tant qu'outil d'accélération de l'identification des composés prometteurs parce qu'elle semble être suffisamment sensible pour faire la distinction entre une petite molécule s'attachant à la surface d'une protéine (un médicament qui pourrait être sans effet) et une molécule qui change réellement la structure et la fonction de la protéine (probablement plus efficace).

<sup>27</sup> A.M. Aronov. « *Predictive in silico modeling for hERG channel blockers* », *Drug Discovery Today*, janvier 2005, p. 149-156.

<sup>28</sup> *Sidec Technologies*. [www.sidec.com](http://www.sidec.com).

<sup>29</sup> D. Filmore. « *Crystallography on Drugs* », *Today's Chemist at Work*, *American Chemical Society*, janvier 2004, p. 32.

**Modélisation in silico des protéines pour améliorer la biodisponibilité.** Plusieurs peptides prometteurs et des agents thérapeutiques à base de protéines sont abandonnés à l'étape du développement préclinique et clinique à cause des problèmes d'agrégation qui affectent la biodisponibilité de la protéine et augmentent le risque de réactions immunogènes et peuvent entraver la fabrication (p. ex., l'insuline tend à former des fibrilles durant la production, le stockage et la distribution). Il est possible d'appliquer des algorithmes utilisant les propriétés physicochimiques d'un polypeptide pour prévoir l'effet de substitution d'acides aminés dans la conception d'analogues bioactifs *in silico* qui ont moins tendance à l'agrégation et une biodisponibilité plus élevée que les séquences naturelles et pour optimiser les formulations et la durée de conservation d'un grand nombre de protéines médicaments existants<sup>30</sup>. Leur application dans la recherche de médicaments inhibiteurs de l'agrégation, un composant sous-jacent de maladies telles que le Parkinson (corps de Lewy) l'Alzheimer (plaques bêta-amyloïdes) et de Huntington (protéines mutantes appelées huntingtines) constituerait aussi une importante percée dans la découverte des médicaments.

**Métabolomique.** Cette discipline peut placer par ordre de priorité les composés prometteurs en révélant les corrélations entre des « empreintes » métaboliques particulières et des états physiologiques précis d'un organisme. Les composés qui présentent des profils déterminés antérieurement comme étant relativement inoffensifs peuvent avoir la priorité sur d'autres. Pour les applications ayant trait au développement clinique, les modifications des profils métaboliques pourraient clarifier des mécanismes liés à des maladies et produire des biomarqueurs pour l'identification précoce des maladies, la détection de la toxicité éventuelle de même que le triage et la surveillance des patients assujettis à des essais cliniques.

**Biologie synthétique.** Cette technologie implique la conception de molécules biologiques « artificielles » grâce à des cycles de modélisation informatique utilisant les règles fonctionnelles biologiques afin d'obtenir de nouvelles fonctions inexistantes dans la nature. L'un des récents exemples de cette technologie (*Lawrence Berkeley National Laboratory*) est le développement d'un processus beaucoup moins coûteux pour la production du médicament antipaludique appelé artemisinine, un produit naturel extrait des feuilles de l'armoise. Pour obtenir ce produit, de nouveaux gènes ont été ajoutés créant ainsi une nouvelle voie métabolique dans la bactérie *E. coli* afin de synthétiser l'amorphadiène qui est le précurseur de l'artémisinine. Dans un autre cas, les chercheurs du *Howard Hughes Medical Institute* se sont servis d'algorithmes informatiques pour concevoir et synthétiser une protéine repliée souhaitable qui pourrait ouvrir la voie à la création de protéines ayant des fonctions précises. Ce domaine émergent donne lieu à des inquiétudes concernant la manière dont les organismes modifiés pourraient affecter l'environnement et les risques du bioterrorisme qui résultent de la production de nouvelles souches de bactéries.


### Appareils de recherche dérivés de la nanotechnologie

Les progrès accomplis quant aux outils et aux instruments de recherche, tels que le séquençage des gènes, la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), les microréseaux, la spectrométrie de masse, les diverses techniques d'imagerie et les substances de contraste combinés à l'accroissement de la puissance informatique et de la miniaturisation, ont accéléré la recherche et le développement visant la découverte des médicaments. La nanotechnologie<sup>31</sup> donne la possibilité d'élaborer, pour la recherche fondamentale, une nouvelle génération d'appareils analytiques qui sont beaucoup plus puissants sur le plan de la génération et de la détection des signaux et qui nécessitent des échantillons d'une taille plus petite.

La microscopie à force atomique (AFM), un outil bien établi qui sert à mesurer à l'échelle nanométrique les caractéristiques de surface des semi-conducteurs, est à présent capable de mesurer les forces des processus

<sup>30</sup> Susan B. Fowler et autre. « *Rational design of aggregation-resistant bioactive peptides* », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 19 juillet 2005, p. 10105-10110. Des travaux analogues sont effectués au laboratoire SWITCH à l'Université de Bruxelles.

<sup>31</sup> La nanotechnologie est la manipulation et l'interaction de matières dont une dimension au moins mesure 100 nanomètres (nm) ou moins. Un nm représente un millionième de mètre; le diamètre d'un cheveu humain est de 50 000 nm, celui des cellules sanguines rouges est de 7 000 nm, celui d'un bactérium est d'environ 1 000 nm, celui d'un virus est d'environ 100 nm, celui d'un récepteur est d'environ cinq nm, celui d'un point quantique est de deux à neuf nm, celui d'un ADN est de 2,5 nm, celui d'une molécule d'aspirine est de un nm, la largeur d'une molécule d'eau est d'environ 0,3 nm et le lien typique entre deux atomes a 0,15 nm de longueur. Les propriétés des matériaux peuvent être différentes à l'échelle nanométrique à cause de leur surface relativement plus grande et parce que les effets quantiques commencent à dominer le comportement de la matière qui influe sur les propriétés optiques, électriques et magnétiques.



biologiques et de provoquer la signalisation ultracellulaire. Les progrès continus relatifs à l'instrumentation et aux techniques (par exemple, le recouvrement de l'échantillon AFM avec un anticorps ou une petite molécule organique) ont donné lieu à l'accroissement continu du nombre des nouvelles perspectives et applications. On a utilisé l'AFM pour comparer les effets des différentes molécules sur l'inhibition de la formation des plaques insolubles associées à la maladie d'Alzheimer. La même approche a été utilisée en recherche sur le cancer afin d'étudier le moment où les cellules cancéreuses diminuent de hauteur et de volume lorsqu'elles sont exposées à un agent inducteur d'apoptose. Une nouvelle technique appelée *force volume imaging* ou « cartographie d'affinité » (la pointe recouverte d'AFM crée une courbe de force au fur et à mesure qu'elle s'approche et s'éloigne des différentes positions sur une cellule) permet d'identifier la distribution des molécules cibles sur la surface de la cellule ou d'étudier les modifications induites par les médicaments et touchant les propriétés mécaniques des membranes cellulaires. Parmi les autres applications de l'AFM, mentionnons l'imagerie des caractéristiques des cellules vivantes que les méthodes optiques traditionnelles étaient incapables de saisir, comme la structure du processus neuronal ou le contrôle de la signalisation du calcium intracellulaire<sup>32</sup> afin de déterminer comment les ostéoblastes (cellules de formation des os) perçoivent et répondent à l'effort et comment les forces mécaniques (exercice) peuvent influencer sur leur croissance.

Dans le domaine du dépistage et de l'optimisation des composés prometteurs, des nanoparticules magnétiques combinées à l'imagerie par résonance magnétique ont été élaborées pour le dépistage rapide de l'activité de la télomérase à l'appui de l'identification des cibles dans le cancer. Les cantilevers à l'échelle nanométrique peuvent détecter la présence d'une séquence génétique particulière ou d'autres molécules pour la validation de cibles, le criblage ADMET et les études de métabolisme (la liaison avec une molécule complémentaire induit une contrainte de flexion qui peut être mesurée au moyen de l'interférométrie au laser). Parmi les autres exemples, figure un système nanofluidique pour cristalliser les protéines qui ne peuvent pas croître au moyen des technologies conventionnelles, des structures ou cages d'ADN qui organisent les protéines pour les expériences de cristallographie, des appareils à nanocâble qui analysent la fixation spécifique de petites molécules sur les protéines pour la découverte et le criblage des médicaments, et aussi les nanoparticules d'or recouvertes d'oligonucléotides (codes à nanobarres) pour la détection ultrasensible des biomarqueurs.

Les microréseaux et les puces microfluidiques seront remplacés par les technologies de miniaturisation de la prochaine génération, par les nanoréseaux et les puces nanofluidiques. Les nanoréseaux sont des puces de gène à très haute densité qui peuvent placer 100 000 traces d'ADN dans la zone occupée par une seule trace dans les microréseaux conventionnels. Ce niveau d'ultra-miniaturisation nécessiterait des perfectionnements supplémentaires dans la nanolithographie « dip-pen » ainsi que des nouvelles techniques de traitement des signaux qui peuvent distinguer un signal faible du bruit de fond. Les réseaux de protéines à plus haute densité sont également en cours de développement. Les plates-formes de puces microfluidiques (appelées laboratoires sur puce) intègrent un laboratoire de chimie sur un petit support utilisant des systèmes micro-électromécaniques (SNEM) pour manipuler et analyser les volumes liquides. Il est possible d'accroître la sensibilité en créant des systèmes nano-électromécaniques (SNEM) ainsi que des surfaces et des canaux structurés. À ces applications peuvent s'ajouter l'analyse de molécules individuelles telles que les oligonucléotides cibles, le séquençage de brins d'ADN et d'ARN (p. ex., en mettant en corrélation les modifications du courant électrique qui passe à travers le pore au moment où la molécule d'ADN à brin unique passe à travers l'ouverture) et l'augmentation du nombre des essais de dépistage. *Micralyne*, une entreprise située à Edmonton, est un chef de file dans la microfabrication, qui fournit des produits basés sur les SNEM tels que les biosenseurs, les puces de séquençage et les appareils intégrés de distribution de médicaments à une variété d'industries.

Les nanoparticules telles que les points quantiques (les points quantiques, les nanocristaux de matériau semi-conducteur), les colloïdes d'or, les dendrimères luminogènes, les codes à nanobarres (microbilles en polymère

<sup>32</sup> La signalisation se produit lorsque la pointe AFM touche la surface (crée une tension) et lorsqu'elle se retire.

coloré intégrées à des points quantiques) et les nanoenveloppes (nanoparticules diélectriques avec des résonances optiques accordables, qui comportent une couche d'or à la surface) sont évaluées afin de déterminer leur capacité de criblage et d'imagerie des récepteurs des médicaments, grâce à leurs propriétés uniques. Toutefois, il n'existe pas de nanoparticule qui soit appropriée à toutes les applications. Les points quantiques ont reçu beaucoup d'attention dans des domaines tels que le criblage à grande densité, à cause de leur supériorité par rapport aux colorants fluorescents organiques conventionnels (luminosité, spectres d'émission étroits, large excitation UV, photostabilité et capacité de multiplexage). Les points quantiques s'attachent aux récepteurs de la surface de la cellule sans perturber la physiologie cellulaire, ce qui permet une meilleure compréhension des réseaux de signalisation complexes qui gouvernent le comportement des cellules, en aidant aussi à identifier le mode d'action des nouveaux médicaments. Leur temps de vie d'excitation permet aux chercheurs d'imager la migration et la différenciation en temps réel des cellules simples pendant des périodes plus longues, ce qui représente un avantage dans des domaines de recherche tels que l'embryogenèse, les métastases cancéreuses et la thérapie avec des cellules souches. Les points quantiques peuvent suivre des cibles moléculaires multiples simultanément avec une source unique de lumière (multiplexage), ce qui est fondamental dans l'analyse des maladies complexes telles que le cancer qui implique de nombreux gènes et de nombreuses protéines. Parmi les exemples, citons l'étiquetage du marqueur génétique du cancer du sein her2, le suivi des mouvements de la famille de récepteurs erbB (une cible anticancéreuse commune) sur la surface des cellules vivantes et l'imagerie *in vivo* des modèles animaux pour déterminer quels médicaments sont ciblés.

Avant que les points quantiques (et bien d'autres nanoparticules) n'arrivent en clinique, il est nécessaire de s'occuper de la toxicité potentielle en raison de leur capacité à s'infiltrer dans le corps par les pores et de s'accumuler dans les cellules ou dans les poumons. Des méthodes précises devront être établies pour leur caractérisation du point de vue des dimensions de la particule, de la répartition granulométrique, de la forme, de l'enrobage et de l'étendue de la surface pour prédire quels caractères pourraient être nocifs. Le tissu absorbe et répand la lumière, ce qui résulte en une faible quantité de lumière disponible pour l'excitation de points quantiques. Les applications cliniques exigeront des instruments de détection et d'excitation plus efficaces et plus compacts. Les techniques de synthèse devront également être améliorées pour réduire la variation des dimensions de la particule, qui exerce une influence sur les résultats des tests, alors que la chimie de surface devra se perfectionner pour minimiser l'agrégation des particules. L'efficacité optique doit être optimisée quand les points quantiques sont reliés à plusieurs molécules.

Avec les séquenceurs d'ADN à capillaires actuels, il coûte au-delà de 10 millions de dollars américains pour séquencer les trois milliards de paires de bases dans le génome humain. La technologie du séquençage doit devenir plus petite, plus rapide et moins coûteuse pour remplir les promesses de la médecine personnalisée. Le but à court terme du *National Human Genome Research Institute* aux États-Unis est de réduire le coût du séquençage du génome entier à 100 mille dollars et finalement à mille dollars américains, ce qui pourrait se produire, selon d'aucuns, dans dix ans. Les réalisations importantes en nanotechnologie auront un rôle important dans ce sens. Les technologies examinées incluent le séquençage par l'utilisation de nanopores, la détection des molécules simples d'acide nucléique avec des nanopipettes et la détection des bases nucléotidiques d'ADN par des mesures de la conductance tunnel à l'aide de nanoélectrodes à déclenchement.

Le domaine de la nanotechnologie dépend de la disponibilité de méthodes de fabrication rentables (par exemple, la lithographie sur surface molle, l'auto assemblage moléculaire). Les normes sont également essentielles. Aucune norme universelle de mesure de la longueur n'a été encore établie — même les microscopes à force atomique peuvent produire des variations — et il est donc impossible de comparer des données entre différents laboratoires. Les normes de mesure de la force auront également besoin de s'améliorer; le contrôle de la rigidité et de la géométrie de la sonde est important pour réaliser des mesures précises des biomatériaux comme, par exemple, l'élasticité ou le pouvoir de liaison des molécules nucléotides et des protéines.

### 1.2.3 Développement préclinique/clinique

Le nombre de participants aux essais cliniques de nouveaux médicaments a augmenté depuis les 25 dernières années, passant de 2 200 personnes à 5 600 en moyenne<sup>33</sup>. Ces essais sont également devenus de plus en plus complexes lorsqu'on considère la moyenne des procédures médicales et diagnostiques que doivent subir les patients<sup>34</sup>. Depuis 1991 et jusqu'en 2000, les causes majeures de l'attrition des médicaments ont été les problèmes d'innocuité et d'efficacité, chacun de ces problèmes représentant un taux de 30 %<sup>35</sup>. Un problème d'innocuité peut surgir après le lancement du médicament lorsque des milliers de patients auront déjà consommé le produit; le problème peut se produire à une fréquence statistique très basse, par exemple 1 sur 10 000. De 1975 à 1999, 10 % des médicaments approuvés ont déclenché des avertissements de danger et sept médicaments (approuvés depuis 1993) ont ensuite été retirés ayant été associés à plus de 1 000 décès<sup>36</sup>. Une augmentation de la prévision des effets indésirables de 10 % pendant la phase préclinique pourrait permettre des économies estimées à 100 millions de dollars américains des coûts de développement d'un médicament<sup>37</sup>. Quant aux vaccins, la variété des programmes de vaccination infantile dans divers pays fait grimper les coûts de développement clinique; une approche normalisée dans ce domaine pourrait aider à diminuer les coûts<sup>38</sup>. L'impact de la génomique et des autres technologies a été beaucoup plus grand sur l'identification et la validation des cibles qu'il ne l'a été sur le développement préclinique et clinique.

Aucun médicament ne peut passer à la phase de développement clinique uniquement sur la base des données de criblage *in vitro*, puisque les essais cellulaires statiques *in vitro* traditionnels qui utilisent des cellules isolées, telles les hépatocytes, ont certaines limitations. Ces essais ne peuvent prévoir les effets cumulatifs qu'auront les médicaments pendant le traitement en phase chronique, ni les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques selon les différentes doses, ni ses effets sur d'autres cibles protéiques, ni sur l'interaction que plusieurs types de cellules pourraient avoir sur le mécanisme qui déclenche la toxicité.

Les essais cliniques sur des cobayes et sur des humains sont depuis longtemps utilisés pour évaluer le profil d'innocuité d'un composé chimique; mais les cobayes animaux sont coûteux et exigeants en main-d'œuvre. De plus, les résultats ne peuvent pas toujours être transposés aux humains en raison des différences génétiques, physiologiques et immunologiques. Leur utilité est mise en doute, particulièrement pour le développement de médicaments associés aux troubles du comportement ou pour les troubles fortement liés aux facultés cognitives. La nature controversée du sacrifice d'animaux au nom de la recherche, provoque des efforts pour en réduire le nombre; de plus, des exigences de plus en plus complexes compliquent l'obtention de permis pour des études expérimentales sur animaux, surtout en Europe. Le nouveau projet *US Knockout Mouse Project* créera une mutation dite *knock-out* pour chaque gène (gène inactivé ou neutralisé); le produit sera du domaine public et sera utilisé pour tirer parti de meilleurs modèles de souris *in vivo*. D'autres technologies alternatives comprennent les modèles de simulation par ordinateur des cellules et des tissus de mammifères, les systèmes de micro-imagerie *in vivo* (comme ceux de *VisualSonics*, de Toronto ou *ART Advanced Research Technologies*, de Montréal) pour la recherche par méthode non invasive sur de petits animaux. D'autres techniques seront aussi utilisées, comme les tests de dépistage fondés sur les « cellules sur puce » capables de mimer, par exemple, le système vasculaire, le foie ou les cellules endothéliales qui forment la barrière hémato-encéphalique (l'architecture de la puce de silicium simule la réactions des cellules exposées aux liquides corporels de différents organes).

<sup>33</sup> Les essais cliniques d'innocuité pour les vaccins sont d'une envergure beaucoup plus vaste. Des essais, pour deux nouveaux vaccins expérimentaux antirotavirus, ont exigé un suivi sur plus de 60 000 bébés. Ils sont devenus les plus grands essais jamais menés pour évaluer l'innocuité de vaccins.

<sup>34</sup> J. DiMasi et autre. « *The price of innovation: new estimates of drug development costs* », *Journal of Health Economics*, 22 (2003), p. 177.

<sup>35</sup> I. Kola and J. Landis. « *Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates* », *Nature Reviews Drug Discovery* (août 2004), p. 711.

<sup>36</sup> Albert Pi Li. « *An integrated, multidisciplinary approach for drug safety assessment* », *Drug Discovery Today* (16 août 2004), p. 687-88.

<sup>37</sup> Dr. L. Crawford, Commissaire intérimaire de la FDA. Allocution à la *Mayo Alliance for Clinical Trials Conference* (26 août 2004).

<sup>38</sup> J. Kaper et autre. « *Vaccine Development: Current Status and Future Needs* », *Report from the American Academy of Microbiology* (mars 2005).



Les expérimentations pour les vaccins se font sur de petits animaux et sur des primates qui ont le défaut d'ampouter sérieusement les budgets de recherche. Il n'existe aucun modèle *in vitro* équivalent au système immunitaire humain. Le programme *The Rapid Vaccine Assessment* de la *US Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA) finance le développement de puces microfluidiques qui simulent le système immunitaire; ces puces utilisent des cellules et des tissus humains et elles seront capables de tester les nouveaux vaccins d'antigènes, les nouvelles formulations et les nouveaux adjuvants médicamenteux.


**La toxicogénomique** est l'étude de l'impact des composés chimiques sur un organisme, un tissu ou une culture cellulaire, qui permet d'identifier les modifications des gènes, des protéines et des modèles d'expression métabolique. Le profil résultant peut être ensuite comparé à ceux présents dans une base de données de référence sur la toxicité. Les applications incluent l'élimination du besoin d'expérimentations coûteuses sur des animaux, la sélection des produits prioritaires à développer et l'identification des personnes qui sont génétiquement susceptibles aux effets toxiques de médicaments spécifiques afin de les exclure des essais cliniques. L'évaluation toxicologique d'un médicament d'environ deux à trois ans et coûte de 2 à 3 millions de dollars américains. Un programme efficace de toxicogénomique pourrait mener à des économies substantielles<sup>39</sup>. Les défis majeurs incluent l'absence de plateformes normalisées et de logiciels pour l'analyse de données, l'accès limité à des bases de données en toxicogénomique, la caractérisation de signatures spécifiques de toxicité organique, et la nécessité pour les organismes de réglementation d'accepter les résultats toxicogénomiques comme faisant partie des données toxicologiques qui accompagnent les demandes d'approbation de médicaments.

**Le microdosage humain.** Malgré l'utilisation intensive de contrôles en essais précliniques à l'aide de modèles *in silico* ou de modèles animaux, les propriétés pharmacocinétiques (PK) faibles telles que l'élimination, la distribution et la demi-vie représentent jusqu'à 40 % des échecs pendant la phase I<sup>40</sup>. Le microdosage humain peut produire de meilleures prévisions de paramètres PK (la technique n'offre aucune donnée relative à l'innocuité ou à l'efficacité) en six mois ou moins, alors que la technique qui utilise les modèles animaux exige 12 à 18 mois. La méthode consiste à administrer des microgrammes du produit développé légèrement radio-marqués et, à l'aide de la spectrométrie de masse par accélérateur (SMA) ultrasensible, mesurer le médicament d'origine et les concentrations de métabolite à des intervalles spécifiques. Le concept a été validé au début de l'année 2005, dans un essai financé par *Roche, Eli Lilly, Schering et Servier*; d'autres études sont en cours pour en déterminer les limites, comme, par exemple, un métabolisme de premier passage du médicament.

**Les biomarqueurs et la pharmacogénétique.** Les biomarqueurs (marqueurs biologiques) peuvent être reliés sans ambiguïté aux mécanismes biologiques d'une maladie et de son traitement grâce à leurs caractéristiques physiologiques (comme la pression artérielle ou les électrocardiogrammes), des mesures d'imagerie, des molécules telles que les protéines et les métabolites (comme les niveaux de glycémie ou de lipides), des cellules (comme la numération globulaire CD4 +), ou des chromosomes, des profils d'expression ARNm et des polymorphismes d'un nucléotide simple (PNS). L'utilisation des marqueurs de substitution tels que la pression artérielle, le cholestérol et d'antigène prostatique spécifique pour contrôler la progression de la maladie et orienter le traitement est une norme de pratique clinique depuis plusieurs années. L'attention accrue accordée à la découverte de meilleurs biomarqueurs est un phénomène relativement récent qui pourrait aussi augmenter la productivité en recherche et développement. Toutefois, la validation des biomarqueurs pose des défis considérables (ainsi, moins de 12 marqueurs du cancer ont reçu l'approbation de la FDA au cours des 20 dernières années); les plates-formes de dosage biologique utilisées pour les mesurer sont toujours en évolution et ne sont pas suffisamment fiables.

<sup>39</sup> Decision Resources Inc. *Drug Discovery & Design*, Vol. 1, *Toxicogenomics* (janvier 2003).

<sup>40</sup> Ian Wilding et Angus Bell. « *Improved early clinical development through human microdosing studies* », *Drug Discovery Today*, juillet 2005, p. 890.



Les marqueurs dotés d'un pouvoir de différenciation perfectionné peuvent révéler plus tôt les problèmes de toxicité éventuelle (comme la toxicité hépatique qui affecte 10 % des médicaments en développement et qui est une cause importante du retrait d'un médicament déjà homologué); ces marqueurs permettent aussi de classifier, en fonction de leur efficacité et des effets secondaires prévus, les produits en phase préclinique. Ils peuvent aussi accélérer le passage de la phase I à la phase II en fonction de la quantification de la modulation de la cible plutôt qu'en fonction de la dose maximale tolérée<sup>41</sup> ou de la sélection optimale des doses pendant la phase II, grâce à la découverte des nouveaux mécanismes pharmacodynamiques.

Les marqueurs peuvent aussi catégoriser les patients pour les essais cliniques et, ultimement, orienter le bon dosage d'agents thérapeutiques vers le segment approprié de la population (technique de médecine personnalisée). La réduction des coûts pour les essais cliniques passent par l'amélioration des taux de succès en sélectionnant les patients en fonction de critères d'efficacité et de réactions aux médicaments qui éliminent les mauvais sujets répondeurs de la population ciblée, produisant ainsi des essais cliniques dynamiques. Les économies escomptées comprennent une réduction de 20 % du nombre de composés testés pour les phases II et III, une diminution de 10 % du nombre de patients, ainsi qu'une réduction de 20 % du temps nécessaire à la réalisation des essais en phase III<sup>42</sup>. L'oncologie a le plus profité de la progression dans le domaine de la catégorisation des patients et de la médecine personnalisée<sup>43</sup>. Les entreprises *Caprion* (de Montréal) et *MDS Pharma Services* (de Toronto), le *Massachusetts General Hospital* (chef de file dans l'imagerie des biomarqueurs) et *Gentris Corp.* des États-Unis ont récemment mis sur pied la *Biomarker Alliance*<sup>TM</sup> afin d'offrir des services de biomarqueurs à l'industrie.

Il existe un besoin particulier d'indicateurs fiables de réaction clinique dans les domaines de l'oncologie, des médicaments pour enfants, pour les troubles du système nerveux central et des maladies neurodégénératives, ainsi que pour les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens et l'arthrite. En oncologie, les principaux champs de recherche portent sur :

- des biomarqueurs qui permettent une meilleure évaluation d'efficacité thérapeutique qu'un effet dérivé, comme la différence dans la taille d'une tumeur<sup>44</sup>;
- une meilleure classification des tumeurs et des phases de la maladie pour les essais cliniques;
- les marqueurs qui peuvent détecter plus tôt les tumeurs alors que la maladie est encore à un stade traitable (comme le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de l'ovaire et le cancer du pancréas) et quand aucune métastase ne s'est encore formée;
- les marqueurs qui peuvent prédire la résistance à la chimiothérapie et la récurrence du cancer<sup>45</sup>.

Un biomarqueur validé peut s'avérer utile pour extrapoler chez les enfants des données cliniques observées chez les adultes, ce qui est actuellement difficile en raison des différences dans la physiologie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. Les instruments actuels d'évaluation clinique des troubles mentaux manquent de précision. Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) du Royaume-Uni a récemment mis en doute la validité des critères conventionnels de réactions qui sont utilisés pour évaluer les avantages des médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Des marqueurs qui permettent d'identifier les individus ou les répondeurs probables atteints d'une déficience cognitive légère, dont la progression ne mène pas à la maladie d'Alzheimer, pourraient réduire l'envergure et la durée des essais cliniques. Il est difficile de mener des essais de preuve de concept pour les cas d'accidents vasculaires cérébraux et de traumatismes

---

<sup>41</sup> Richard Frank et Richard Hargreaves. « *Clinical Biomarkers in Drug Discovery & Development* », *Nature Reviews* (juillet 2003), p. 566-67

<sup>42</sup> Jeffrey Ross et autre. « *Integration of Molecular Diagnostics with Therapeutics* », *Medscape.com/viewarticle/447846*, 14 février, document consulté le 12 décembre 2004.

<sup>43</sup> L'anticorps monoclonal Herceptin<sup>™</sup> de *Genentech*, qui cible 25 % à 30 % des personnes souffrant d'un cancer du sein qui sur expriment l'antigène HER2/neu, a été le premier marqueur spécifique lié à une thérapie, à faire l'objet d'une évaluation obligatoire. Les autres exemples incluent Gleevec<sup>™</sup> (leucémie myéloïde chronique) et Erbitux<sup>™</sup> (cancer colorectal avancé).

<sup>44</sup> L'Iressa<sup>™</sup> d'*AstraZeneca* (contre le cancer du poumon non à petites cellules) est un exemple de médicament approuvé sur la base d'une diminution de 50 % de la taille de la tumeur pendant au moins un mois, mais qui a dû être retiré du marché américain après la découverte d'un taux de survie marginal, d'un fort pourcentage de sujets n'ayant pas répondu et une incidence statistiquement élevée de pneumopathie interstitielle.

<sup>45</sup> Par exemple, les tumeurs réapparaissent chez beaucoup de patients (en début de maladie) atteints de cancer colorectal en raison d'anomalies aux chromosomes 8 et 18. Un test qui pourrait mesurer cliniquement ce déséquilibre serait utile.

crâniens, en raison de la dimension réduite des essais cliniques et de l'impossibilité d'évaluer et de prédire la taille finale de l'infarctus comme paramètres d'essais sur le terrain. Un biomarqueur qui pourrait faire la distinction de façon précoce entre les attaques d'apoplexie hémorragique (qui sont le résultat d'une rupture de vaisseau sanguin dans le cerveau) et les accidents ischémiques cérébraux (qui sont le résultat d'un blocage du débit sanguin au cerveau) pourrait également optimiser les interventions pour les accidents vasculaires cérébraux aigus.

Le diagnostic des maladies arthritiques est un formidable défi, surtout dans ses phases précoces.

Un biomarqueur capable de prédire l'usure des articulations pourrait aider les médecins à identifier ces personnes souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde qui devraient faire l'objet d'une thérapie plus hâtive, ou permettre d'identifier les quelque 30 % de patients qui pourraient ne pas répondre aux produits biologiques existants. L'arthrose est caractérisée par des pertes cartilagineuses qui mènent à la destruction articulaire. La radiographie conventionnelle arrive difficilement à produire des images directes du cartilage. L'amélioration des traitements de l'arthrose exige l'élaboration de meilleures méthodes pour comprendre la réponse au traitement. Deux entreprises canadiennes travaillent dans cette direction : *Arthrovision* de Montréal, qui a conçu la technologie de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour mesurer l'épaisseur et le volume du cartilage en fonction du temps et *ChondroGene* de Toronto, qui conçoit des biomarqueurs en collaboration avec *Pfizer*. Le but ultime des chirurgiens transplantologues est de réussir à éliminer les thérapies immunosuppressives; pour y parvenir, il faudra améliorer la tolérance à la transplantation et la capacité du corps à reconnaître un organe transplanté comme s'il était sien<sup>46</sup>; les biomarqueurs pourraient faire partie des nouvelles stratégies de tolérance par une fonction de signal d'alerte précédant les épisodes de rejet.

L'imagerie moléculaire se différencie par l'utilisation de la technologie de l'imagerie fonctionnelle quantitative combinée à de nouvelles substances de contraste ciblées afin d'observer les mécanismes moléculaires *in vivo* et ainsi évaluer l'interaction des médicaments avec une cible ou pour contrôler la réaction aux maladies. Contrairement aux expressions génétiques et aux modèles protéomiques, les modalités d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la spectroscopie par résonance magnétique combinées aux nouvelles substances de contraste de ciblage fournissent des évaluations structurelles et fonctionnelles de la thérapie, ce qui permet une association directe entre la thérapie et l'effet<sup>47</sup>. Cette propriété est notamment utile en neurosciences, où les mesures substituts de l'efficacité sont souvent absentes, les résultats finaux des essais peuvent être contredits par une réponse placebo élevée et prendre plus de temps pour être recueillis. L'imagerie moléculaire est également un outil prometteur dans le développement des médicaments anticancéreux, car elle offre des informations sur la pharmacocinétique dans les tissus, fournit un accès à l'organe cible et décèle une accumulation inattendue dans d'autres organes. D'autres exemples d'imagerie de biomarqueurs incluent le rapport de contraste os-cartilage/IRM pour l'arthrose, la constante de diffusion apparente/IRMf pour l'accident vasculaire cérébral, le rapport choline/créatinine/SRM pour la maladie de Huntington et la tomographie par émission de positrons/composé-B de Pittsburgh (un radio traceur lié à l'amyloïde) pour la maladie d'Alzheimer<sup>48</sup>. Toutefois, la technologie de l'imagerie entraîne des coûts, exige des compétences spécialisées et il faut également normaliser la collection des données en vue de l'évaluation. Cette technologie peut avoir des applications limitées dans des études cliniques au Canada.

L'étude des différences héritées dans la réaction aux médicaments qui résultent des variations de séquence ADN (PNS) représente la base de la pharmacogénétique (la pharmacogénomique est un terme plus large qui inclut la base génétique de la maladie ainsi que les déterminants génétiques de l'efficacité et de la toxicité des médicaments; mais les deux termes sont souvent interchangeables). La plupart des médicaments lancés sur le marché sont efficaces pour seulement 40 % à 70 % de la population. La variabilité des réponses individuelles à

<sup>46</sup> Jeffery Matthews. « *New Renal Transplant Registry Targets Immune Tolerance* », [www.medscape.com/viewarticle/483993](http://www.medscape.com/viewarticle/483993), document consulté le 5 août 2004.

<sup>47</sup> Homer Oien et autre. « *Using Imaging Biomarkers to Accelerate Drug Development and Clinical Trials* », *Drug Discovery Today* (février 2005), p. 260.

<sup>48</sup> On a découvert récemment que les protéines bêta-amyloïdes qui forment des plaques dans le cerveau des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer sont également présentes dans le cristallin. Au lieu d'imager le cerveau, un laser infrarouge est dirigé dans le cristallin et la lumière diffuse révèle la quantité de protéine qui s'y trouve.

des médicaments spécifiques, du point de vue de l'efficacité réduite ou des effets secondaires/toxicité accrus, est une question thérapeutique sérieuse. Les différences peuvent être causées par plusieurs facteurs :

- les mutations génétiques servant à coder les enzymes intestinales essentielles au métabolisme (pharmacocinétique) — les métaboliseurs rapides décomposent un médicament trop rapidement pour que ce dernier soit efficace à des doses désignées pour la majorité de la population, alors que le médicament peut atteindre des niveaux toxiques dans les métaboliseurs lents. L'entreprise *Tm Bioscience* de Toronto travaille en ce sens. La famille d'enzymes CYP450 a été la plus étudiée à cause de son effet sur un grand nombre de médicaments et de patients<sup>49</sup>;
- les mutations génétiques servant à coder les récepteurs cibles ou les protéines transporteuses, qui affectent la capacité d'un médicament d'atteindre et d'interagir avec la cible (pharmacodynamique). Les exemples incluent la protéine de transfert des esters de cholestérol qui détermine l'efficacité de la provastatine dans le traitement de l'athérosclérose, les récepteurs bêta-adrénérgiques qui affectent la sensibilité à l'albutérol dans le cas des enfants asthmatiques et le récepteur de neurotransmetteur de la sérotonine 5HT2A qui affecte le médicament antipsychotique clozapine, et un polymorphisme dans un gène du canal sodique associé aux choix et aux doses des médicaments antiépileptiques;
- la classification inadéquate des maladies; par exemple, la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoblastique aiguë répondent différemment au traitement, comme aussi les sous-types de lymphome.

Les grandes attentes qui entourent les applications cliniques des tests pharmacogénétiques n'ont pas encore été satisfaites. Plusieurs recherches sont axées sur les gènes servant à coder les enzymes intestinales essentielles au métabolisme (polymorphismes pharmacocinétiques), mais les gènes servant à coder les récepteurs cibles ou les transporteurs de médicaments (polymorphismes pharmacodynamiques) peuvent être plus importants. Un autre facteur est que les effets des médicaments sont habituellement déterminés par l'action réciproque des gènes multiples plutôt que par les polymorphismes uniques qui sont étudiés traditionnellement. De plus, à l'exception remarquable d'un cancer rare comme la leucémie myéloïde chronique, causée par des parties de chromosomes 9 et 22 qui sont « permutés », la plupart des cancers et beaucoup d'autres maladies peuvent être le produit de 10 gènes ou plus. À cause de la sensibilité limitée d'un biomarqueur unique, l'utilisation du profilage d'expression génétique ou des modèles protéomiques sera nécessaire pour contrôler des marqueurs multiples. De même, des études récentes indiquent que la réaction aux médicaments peut dépendre non seulement des gènes, mais aussi du type de bactéries (au moins 400 espèces sont connues) qui se développent dans les parois du tube digestif humain. Finalement, la réaction aux médicaments et le dosage sont affectés par les effets non génétiques (diète, usage du tabac, âge<sup>50</sup>, fonction du foie et des reins et les médicaments co-administrés) qui bouleversent les analyses statistiques.

Seulement un petit nombre de tests sont maintenant présents sur le marché, comme, par exemple, les tests qui définissent l'admissibilité des thérapies ciblées<sup>51</sup> et les tests qui analysent les gènes qui gouvernent les enzymes intestinales essentielles au métabolisme<sup>52</sup>, ou l'épreuve de la résistance du VIH qui vise à révéler les mutations virales afin d'optimiser le traitement de thérapie VIH (la trousse de génotypage de Bayer, conçue à l'origine par l'entreprise *Visible Genetics* de Toronto). Toutefois, ces tests ne sont pas tous obligatoires (les deux seuls médicaments anticancéreux basés sur la protéine qui exigent un test de diagnostic correspondant

<sup>49</sup> Le groupe CYP3A, par exemple, métabolise presque 50 % des médicaments approuvés (comme les inhibiteurs de la protéase du VIH, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs calciques et les anticancéreux), tandis que la famille CYP2D6 métabolise de 25 % à 30 % des médicaments approuvés (les agents bêtabloquants, les antiarythmiques, les antidépresseurs, les dérivés de la morphine et les antipsychotique).

<sup>50</sup> Par exemple, la taille du foie et le débit sanguin vers le foie ralentit généralement chez les personnes plus âgées, ce qui nuit à l'élimination des médicaments. La clairance rénale décline aussi avec l'âge.

<sup>51</sup> Ces tests incluent les essais d'immunohistochimie (IHC) et d'hybridation *in situ* en fluorescence (HISF) pour la sélection des personnes souffrant d'un cancer du sein qui sont éligibles pour Herceptin™ ainsi qu'un essai IHC pour choisir les patients atteints de cancer colorectal pour la thérapie à base d'Erbitux™.

<sup>52</sup> À part l'essai AmpliChip CYP450 de Roche, il existe aussi un test pour les mutations de l'enzyme métabolisant thiopurine méthyltransférase à cause du risque de toxicité hématopoïétique des personnes souffrant de leucémie et qui suivent la thérapie à base de mercaptopurine, ainsi qu'un test pour détecter les variations du gène UGT1A1 qui affecte le métabolisme de l'agent chimiothérapeutique irinotécane utilisé dans le traitement du cancer colorectal.

sont Herceptin™ et Erbitux™) ou ne sont pas encore remboursés par les régimes d'assurance, car il faudra démontrer qu'ils sont utiles du point de vue clinique (p. ex., la précision des prévisions ou le potentiel d'un ajustement thérapeutique). Les coûts supplémentaires du génotypage représentent également un problème.

Le succès commercial dépend non seulement du biomarqueur, mais aussi de la plate-forme de dosage biologique qui doit être conçue et validée pour mesurer ce dernier, ce qui constitue un processus coûteux en temps et en argent. Les plateformes pourraient se baser sur la protéine, l'ARN, l'ADN ou la cellule et inclure ELISA, les puces de tissus, l'immunocytochimie<sup>53</sup>, la cytométrie à balayage laser et les profils de protéine à partir des jeux ordonnés de séquences ADN (*gene-array*), des détections d'anticorps, de la spectrométrie de masse (SELDI-TOF) après désorption-ionisation par impact laser exaltée de surface ou de la PCR quantitative. Bien des plateformes utilisées dans la recherche sont trop coûteuses pour les applications cliniques et elles ne sont pas reproductibles ou normalisées. Elles n'offrent pas de fiabilité quand il s'agit de prédire les cas individuels ou elles ne sont pas suffisamment robustes<sup>54</sup>. Au rythme actuel, 10 ou 15 ans pourraient s'écouler avant que les tests pharmacogénétiques et les médicaments personnalisés deviennent d'usage courant.

**La modélisation et la simulation.** Une série de progiciels commerciaux sont disponibles dans le domaine préclinique. Ces progiciels peuvent simuler la dissolution ou l'absorption d'un nouveau médicament dans le tractus gastro-intestinal humain, le métabolisme spécifique à l'enzyme dans le foie et le diagramme d'évolution de la concentration sanguine/plasmatique afin de prédire les effets pharmacodynamiques du médicament sur l'organisme. On développe actuellement des modèles qui simulent la distribution des médicaments dans des tissus variés tels que le cerveau, le cœur, les poumons, le pancréas, les muscles et les organes reproducteurs. Le fait de prédire quelle quantité d'un médicament atteint différents tissus de l'organisme permettra aux chercheurs d'estimer avec plus de précision les effets nocifs et thérapeutiques du médicament.

La modélisation de la maladie (p. ex., l'asthme, l'obésité ou le diabète) peut aider à prédire quel médicament et quelle cible thérapeutique auront une incidence importante du point de vue clinique. Les essais simulés par ordinateur, qui se basent sur les données précliniques et de phase I, pourraient permettre aux cliniciens de tester leurs modèles, leurs hypothèses et les mesures cliniques qui prédiront très probablement la réussite d'un essai. Ces essais pourraient, par exemple, contribuer à l'identification des doses proposées pour l'essai de la phase II et à la conception du modèle d'essai le plus efficace pour la phase III<sup>55</sup> ou encore à la réduction du risque des essais de médicaments au sein des populations à haut risque telles que les enfants. Les économies de coûts qu'implique l'utilisation du développement de médicaments basé sur un modèle sont estimées être de l'ordre de 16 % à 20 %, notamment grâce au temps gagné. Mais le manque d'expertise technique et la résistance interne représentent des obstacles significatifs pour l'acceptation de ce type de développement.

La gestion des données cliniques implique la collecte des informations en formats papier, électronique ou numérique de plusieurs sites et à partir de nombreuses sources qui incluent les organismes de recherche clinique, les laboratoires et les centres de recherche. Les essais cliniques électroniques — l'utilisation de la saisie électronique des données et des portails Internet pour amasser et archiver les données en vue de l'analyse — peuvent rentabiliser la collecte de données et favoriser les comptes-rendus en temps réel et une analyse plus rapide. Grâce à la réduction du temps nécessaire pour transférer les données du patient aux organismes de réglementation, ces essais améliorent la productivité. Toutefois, moins de 15 % des données des essais cliniques sont collectées électroniquement à cause de la résistance au changement, de l'absence de perception d'un rendement économique net et des formules normalisées manquantes.

<sup>53</sup> Les premiers essais complémentaires d'Herceptin™ de *Genentech* se sont basés sur l'immunocytochimie.

<sup>54</sup> La spectroscopie de masse SELDI-TOF, par exemple, est très sensible à chaque étape du processus analytique; les technologies de séquençage doivent réduire considérablement leur vitesse et leur prix, ou encore les modèles protéomiques n'ont pas de pouvoir discriminatoire (par exemple, il se peut que l'origine des pointes ne soit pas dans les protéines spécifiques de la tumeur).

<sup>55</sup> Un exemple a été l'utilisation par la *FDA* de la modélisation quantitative et du logiciel de simulation de *Pharsight* pour aider à optimiser la conception des essais cliniques des phases II et III pour un médicament anti-VIH.

## 1.2.4 La formulation et le système d'administration de médicaments

Plusieurs agents thérapeutiques ont une efficacité et une innocuité limitées en raison de leur incapacité d'atteindre le tissu-cible, du ciblage non sélectif, de l'instabilité du médicament dans l'organisme ou de sa perte prématurée due à une élimination et à son métabolisme rapide.

Les traitements pour le cancer ont un besoin important pour un mécanisme de distribution sélectif de l'agent cytotoxique directement à la tumeur. La barrière hémato-encéphalique empêche le captage de 98 % de tous les médicaments neurothérapeutiques potentiels et elle représente un élément majeur de l'échec de la chimiothérapie pour les tumeurs cérébrales. Les chercheurs du Conseil national de recherches ont identifié une nouvelle classe de fragments d'anticorps appelés nanocorps<sup>56</sup> qui peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et avoir des applications dans le diagnostic et le traitement des troubles du SNC.

Les systèmes d'administration novateurs pourraient permettre de récupérer 40 % de composés organiques actifs issus des portefeuilles de recherche qui rencontrent les critères d'efficacité, mais qui sont rejetés en raison de problèmes de solubilité ou qui exigent des techniques spéciales de formulation pour démontrer leur biodisponibilité. La réduction de la dimension de la particule augmente considérablement sa surface de contact, ce qui conduit à une augmentation de la solubilisation. Les approches incluent la synthèse assistée par sonochimie, la technologie des fluides supercritiques et plus récemment, la précipitation réactive à forte gravité dont on dit qu'elle produit des microparticules et nanoparticules avec une répartition granulométrique très restreinte. Les questions de mise à niveau devront être abordées car les solutions prometteuses à l'échelle du banc d'essai pourraient ne pas porter fruit en production. La succursale montréalaise de l'entreprise britannique *SkyePharma* conçoit pour l'industrie et offre à celle-ci des techniques de solubilisation, à la fois pour les études cliniques et les applications post-commerciales.

Les puces implantables « intelligentes » conçues par *Micralyne* et par d'autres entreprises (p. ex., celles avec des réservoirs à médicaments chapeautés par des feuilles d'or qui peuvent être dissoutes par une charge électrique en réponse aux signaux chimiques dans l'organisme) sont examinées en tant qu'agents à libération contrôlée capables de distribuer des médicaments sur demande. Les applications incluent les analgésiques, les agents anticancéreux, les hormones et les stéroïdes. Les polyesters ramifiés biodégradables composés de poly (alcool de vinyle) (PVA) greffé de chaînes de poly (acide lactique co-glycolique) (PLGA)<sup>57</sup> sont une autre stratégie prometteuse de libération contrôlée. En modifiant la matrice de PVA pour créer des polymères avec des charges positives ou négatives, ou en changeant la longueur des chaînes latérales de PLGA, le dispositif peut être adapté pour transporter des petites molécules, des protéines, des peptides ou l'ADN. Le dispositif peut également être utilisé dans l'absorption par les muqueuses des nanoparticules remplies de vaccin qui ont une capacité antigénique supérieure ou dans les produits aérosols améliorés utilisés dans la distribution pulmonaire de médicaments.


Un médicament d'intérêt peut être dissout, piégé, absorbé, attaché ou encapsulé dans un dispositif nanotechnologique d'administration de médicaments, ce qui favorise sa pénétration dans les vaisseaux sanguins (les particules qui ont moins de 20 nm) et l'entrée dans les cellules (qui ont moins de 50 nm). Leur petite taille permet un ciblage supérieur et l'accumulation au site cible. Le rapport élevé entre la surface et le volume contribue aussi à une activité et à une solubilité accrues. Finalement, l'administration continue des médicaments au site cible peut être réalisée par l'utilisation des matières biodégradables. Les possibilités les plus attrayantes se retrouvent dans les secteurs du cancer, des troubles du système nerveux central, des troubles respiratoires et des maladies cardiovasculaires ainsi que dans les domaines des vaccins et de la thérapie génique.

<sup>56</sup> Appellation commerciale qui appartient à l'entreprise *Ablynx* établie en Belgique. Le CNRC collabore avec *Ablynx*, qui domine au niveau de la protection des brevets dans le domaine des nanocorps, initialement avec des applications dans le domaine de la maladie d'Alzheimer.

<sup>57</sup> Lea Ann Dailey et autre. « *The role of branched polyesters and their modifications in the development of modern drug delivery vehicles* », *Journal of Controlled Release* (novembre 2004), p. 137.

Les exemples des systèmes de distribution nanotechnologique incluent :

- les micelles polymériques (structures sphériques constituées d'un noyau hydrophobe et d'une couche hydrophile). Ces micelles polymériques sont utiles dans l'administration systémique de médicaments hydro-insolubles et dans l'administration ciblée des médicaments anticancéreux en raison d'une accumulation réduite dans les zones non ciblées. Elles sont actuellement utilisées dans les essais cliniques pour les agents anticancéreux doxorubicine, cisplatine et Taxol;
- les nanoparticules colloïdales biodégradables polymériques comme le cyanoacrylate de polybutyle revêtu de polysorbate 80. Récemment, on a démontré leur applicabilité dans la distribution des médicaments au cerveau et elles ont des applications éventuelles dans les tumeurs cérébrales et les troubles du SNC;
- les nanoparticules de céramique. Les nanoparticules de dioxyde de titane peuvent se fixer à l'ADN, aux glucides et aux peptides, ouvrant la voie à des applications éventuelles en thérapie génique et en antisense, car il a été démontré que l'oligonucléotide se détache de la nanoparticule quand elle est illuminée par diffraction. La conception d'une méthode efficace d'administration a été le plus grand défi dans le développement de la thérapie à l'ARN, car la molécule doit entrer non seulement dans le tissu d'intérêt, mais aussi dans les cellules à l'intérieur du tissu;
- les points quantiques. Ceux-ci peuvent être conjugués à l'ADN, aux protéines ou aux petites molécules thérapeutiques. Les protéines ou les peptides liés pourraient guider les particules vers des cellules spécifiques ou vers des emplacements spécifiques à l'intérieur de la cellule où le médicament lié serait disséminé;
- les nanotubes de carbone (feuilles enroulées pour former des tubes avec une seule paroi ou à multi-parois). Ceux-ci sont des porteurs potentiels pour l'ADN plasmidique avec des applications dans les domaines des vaccins et de la thérapie génique;
- les fullerènes. Les buckminsterfullerènes ont suscité un intérêt considérable en tant que dispositifs d'administration de médicaments et en tant que structures pour construire des molécules médicamenteuses (les groupes chimiques peuvent être greffés à des emplacements spécifiques sur les atomes de carbone 60). Un obstacle majeur à la commercialisation a été le coût de production des fullerènes pures en grandes quantités en utilisant la méthode de l'arc de carbone. Un processus de synthèse à haute température qui a été conçu récemment au MIT peut adapter le produit aux exigences d'un client particulier sans qu'il y ait le besoin d'une post-extraction au solvant;
- les dendrimères (polymères caractérisés par un degré élevé de ramification autour d'un cœur central avec une multivalence de la surface extrêmement élevée ou des sites réactionnels, ce qui favorise le couplage à des ligands multiples). Leur architecture unique les rend extrêmement polyvalents, avec des applications prometteuses qui incluent non seulement l'administration de médicaments (gènes, vaccins, agents antiviraux, anti-infectieux et agents anticancéreux), mais aussi la thérapie photodynamique (à cause de la pénétration tissulaire plus profonde), l'ingénierie tissulaire (par l'incorporation des monomères comme le glycérol ou l'acide succinique) et l'imagerie par résonance magnétique. Ils peuvent être utilisés à la fois pour la libération contrôlée (par exemple, la résorption lente des agents chimiothérapeutiques pour minimiser la toxicité) et le transport de molécules médicamenteuses à hautes concentrations. Un développement récent est la thérapie par capture neutronique du bore (les dendrimères qui contiennent des atomes de bore sont conjugués à un anticorps monoclonal, qui cible un récepteur dans une cellule tumorale). Toutefois, leur comportement biodistributif représente un défi majeur car il est difficile de préparer des dendrimères qui circulent dans le sang assez longtemps pour s'accumuler aux sites cibles et qui sont aussi éliminés rapidement pour éviter la toxicité. De plus, il n'est pas facile de prédire la localisation dans les tissus. On fait aussi des recherches sur la distribution de médicaments associée à des structures dendritiques variées;
- les nanoparticules magnétiques. Revêtus de polymères biocompatibles et liées aux médicaments elles peuvent être dirigées vers des sites précis dans l'organisme par l'application d'un champ magnétique externe.



La nanotechnologie a aussi des applications dans le domaine des diagnostics cliniques. Les nanoparticules de Ferumoxtran avec un noyau de cristal d'oxyde de fer revêtu de dextrane sont supérieures aux substances de contraste de gadolinium pour l'IRM. Les particules restent dans l'organisme plus longtemps, donc moins de doses sont nécessaires; elles fournissent une image plus claire des marges de la tumeur pour assurer que la tumeur soit complètement enlevée. Elles mettent en évidence les petites tumeurs que le gadolinium ne décèlera pas ainsi que les lésions non cancéreuses causées par des maladies telles que la maladie de Parkinson.

Dans le domaine des vaccins, une variété de vecteurs viraux modifiés incluant le poxvirus (p. ex., le canarypox, les nouveaux virus adéno-associés et les vecteurs non viraux tels que l'ADN plasmidique) sont en développement pour les vaccins expérimentaux pour le SIDA, l'Ebola, le virus du papillome humain, le rotavirus et d'autres maladies infectieuses. Les adjuvants représentent un autre domaine de recherche. L'efficacité de la réaction immunitaire dépend non seulement de l'antigène spécifique, mais aussi de la stimulation générale du système immunitaire par l'adjuvant. Les adjuvants qui sont testés avec un profil d'innocuité et/ou une stimulation immunitaire accrue face aux dérivés traditionnels du sel d'aluminium (profil et stimulation susceptibles d'avoir été améliorés), incluent les nanoparticules de phosphate calcique, les cytokines, la CpG (cytidine phosphate guanosine non méthylée), les séquences d'oligonucléotides et les agonistes du récepteur Toll. Parce que la réaction immunitaire varie en fonction de l'agoniste du récepteur Toll utilisé, il se peut que la protection face à un pathogène spécifique soit optimisée<sup>58</sup>.

Les vaccins sont habituellement administrés par injection et beaucoup d'entre eux exigent une série d'injections pour être efficaces. L'immunologie mucosale est supérieure aux vaccins, car la plupart des pathogènes entrent dans l'organisme à travers la surface des muqueuses mais, à l'exception des vaccins antigrippaux, il a été difficile d'obtenir un succès commercial. Les problèmes techniques sont reliés à la dégradation des antigènes, à la dilution généralisée et à la réactivité immunitaires des antigènes ingérés ou inhalés. Les porteurs de nanoparticules peuvent surmonter ces défis. La nanotechnologie peut aussi conduire à la conception de formulations à libération lente qui pourraient réduire le besoin de rappels, un avantage majeur dans les pays où l'infrastructure sanitaire n'est pas bien développée. La nécessité d'une « chaîne de froid » peut être éliminée par un processus de séchage par atomisation basé sur l'anhydrobiose qui produit des vaccins qui sont stables à 55° C et empêchent les bactéries d'altérer le vaccin<sup>59</sup>. On ne sait pas encore si ces avantages l'emportent sur les coûts des essais cliniques.

Les vaccins à application topique qui utilisent des adjuvants variés, les plantes comestibles transgéniques qui contiennent comme gènes des vaccins à antigènes humains et les systèmes de dépôt à libération contrôlée avec des antigènes encapsulés dans des polymères biodégradables sont également examinés. Ces systèmes d'administration pourraient diminuer le besoin de réfrigération ainsi que la nécessité d'injections répétées. Bien que les vaccins comestibles offrent des avantages potentiels économiques et la capacité d'initier une réaction immunitaire contre les bactéries intestinales, la possibilité que ces vaccins puissent être distribués à des doses variables a soulevé des inquiétudes, puisque les fruits et les légumes ne sont jamais de taille uniforme. Un changement de stratégie a donc été initié afin de d'utiliser des gelules (plutôt que des aliments) qui ne contiennent que des concentrés; mais ces produits ne feront pas l'objet d'essais cliniques avant quatre ans ou plus.

---

<sup>58</sup> A. Wack et R. Rappuoli. « *Vaccinology at the beginning of the 21st century* », *Current Opinion in Immunology*, Vol. 17 (2005), p. 414.

<sup>59</sup> Le vaccin est séché par atomisation à l'aide d'un sirop de sucre, qui durcit pour former des sphères de glace microscopiques qui sont ensuite suspendues dans l'hydrocarbure fluoré entièrement halogéné, une matière liquide inerte. Pour les vaccins combinés, chaque composant peut être revêtu avant d'être combiné, de sorte qu'ils ne puissent pas se gêner mutuellement, et les sphères de glace peuvent être conçues pour se dissoudre à des degrés différents, en permettant aux injections de rappel d'être administrées dans la même injection que le vaccin initial.



### 1.3 La biofabrication

La biofabrication est définie comme la production de grosses molécules qui ne peuvent pas être synthétisées ou extraites directement. Relativement petites, les protéines normales sont produites par fermentation microbienne (par exemple, l'insuline et l'hormone de croissance humaine dans l'*E. coli*, le vaccin à ADN recombinant contre l'hépatite B dans la levure). Les protéines plus grandes, plus complexes, comme l'EPO et TPA et les anticorps monoclonaux exigent l'ajout de chaînes latérales spécifiques de sucres au squelette de la protéine (un processus connu sous le nom de glycosylation). Seules les cellules de mammifères — les lignées cellulaires de l'ovaire de hamster chinois sont la norme prédominante de l'industrie — peuvent attacher naturellement la bonne séquence de molécules de sucres et assurent le repliement correct de la protéine pour qu'elle soit fonctionnellement active.

Le succès commercial des anticorps monoclonaux, ajouté au nombre de produits en développement a donné lieu à des inquiétudes quant à la disponibilité future d'une capacité adéquate de fabrication en culture cellulaire. Toutefois, les densités de cellules et les niveaux d'expression ont augmenté considérablement durant les cinq dernières années (d'environ 1 g/L jusqu'à un niveau déclaré de 5 g/L). On prévoit des taux de 10 g/L à 20 g/L d'ici la fin de la décennie. Ce niveau découle des nouveaux systèmes hôte-vecteur génétiquement modifiés, de la mise au point de nouveaux milieux de culture et des stratégies d'alimentation en nutriments basés sur la connaissance du métabolisme des souches cellulaires hôtes. Parmi les différents systèmes on peut noter le système d'expression de cellules humaines PER.C6 qui a été adapté pour qu'il se développe sans les composants du sérum ou le besoin de microporteurs pour la fixation de cellule; on remarque aussi le contrôle de l'apoptose des cellules par l'introduction d'un gène anti-apoptose pour garantir que chaque cellule fonctionnera plus longtemps, ce qui augmente la productivité et des techniques de trieur de cellules FACS pour identifier les lignées cellulaires les plus productives.

Des efforts sont également déployés pour concevoir des systèmes d'expression non mammifère tels que les souches de levure *Pichia pastoris* génétiquement modifiées de GlycoFi, qui peuvent produire des protéines humaines glycosylées avec un avantage économique significatif. Les formats d'anticorps non glycosylés qui utilisent des fragments d'anticorps tels que les nanocorps d'*Ablynx*™ peuvent aussi réduire les coûts de production car ceux-ci peuvent être fabriqués dans des cellules microbiennes.

Les plantes transgéniques (comme celles produites par *Sembiosys* de Calgary ou *Medicago* de Québec), les glandes mammaires ou le sperme des animaux transgéniques, et les œufs des poulets transgéniques peuvent aussi offrir des alternatives attrayantes pour la production de protéines recombinées. Contrairement aux plantes, les processus de transformation animale sont techniquement onéreux et compliqués : les troupeaux d'animaux exigent une attention particulière et il faut du temps pour les constituer; il y a aussi le risque que des pathogènes se transmettent aux humains, ce qui augmenterait les coûts de purification et de manutention. Le principal problème technique relatif aux plantes est la glycosylation, car la protéine peut être différente de la protéine humaine. L'avantage économique des plantes transgéniques par rapport à la culture cellulaire mammifère peut être éliminé si la fabrication en culture cellulaire traditionnelle devient plus productive grâce à des lignées cellulaires plus efficaces. De plus, l'utilisation d'un système d'expression protéique qui exige des semaines ou des mois avant qu'une plante n'atteigne sa maturité ne se justifie que difficilement pour des entreprises à court d'argent qui doivent s'assurer que leurs produits complètent les essais cliniques aussi vite que possible.

Après les lignées cellulaires, le milieu de culture et les stratégies d'alimentation sont les facteurs les plus importants qui influencent la performance du processus. Le développement de milieux de culture sans sérum et de première génération a résulté en la conception de milieux de culture à composition chimique définie afin d'assurer une meilleure uniformité (p. ex., le remplacement des composants non définis tels que les hydrolysats protéiques végétaux par des ingrédients peptides de composition chimique définie), ce qui peut réduire les coûts de purification. La stratégie à long terme est de concevoir des milieux de culture qui peuvent être rapidement optimisés individuellement pour un ensemble de processus mais cela représente un défi en

raison de la diversité des lignées cellulaires et des processus de production ainsi que du grand nombre de composants du milieu de culture. Un changement dans les stratégies d'alimentation à partir des procédés discontinus vers l'alimentation programmée et la perfusion pourrait soutenir de hauts niveaux d'expression protéique et de rendement et fournir la capacité de fabrication qui est nécessaire<sup>60</sup>.

Alors que l'efficacité des bioréacteurs se développe en amont, les goulots d'étranglement se retrouvent plus vers l'aval, où il y a lieu d'apporter des améliorations substantielles aux procédés de récupération et purification. D'importants gains à ce chapitre vont non seulement réduire les coûts mais également accroître la capacité sans que cela n'exige la construction d'installation supplémentaire. Comme la capacité des matériaux chromatographiques et des matériaux à membrane de traiter des procédés de fermentation à un plus haut rendement sera un défi, des méthodes chromatographiques nouvelles et perfectionnées sont actuellement à l'étude. Ces méthodes incluent la perfusion, la chromatographie sur couche expansée, l'absorption, la simulation de lit mobile et la chromatographie par induction de charge hydrophobe. Les nouveaux matériaux de purification par anticorps à hautes affinité et capacité tels que les structures de membranes mixtes qui combinent l'affinité et la séparation<sup>61</sup>, sont également nécessaires. Les surfaces chromatographiques sur des puces de protéines représentent un nouvel instrument pour la sélection de la résine optimale en fonction des conditions de séparation prévues et pour le développement de conditions de purification. Les fonctionnalités chromatographiques multiples et les conditions de lavage et de liaison peuvent être criblées en parallèle<sup>62</sup>.

#### 1.4 L'ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire représente la régénération du tissu biologique par l'ajout de cellules et de biomolécules telles que les facteurs de croissance sur des structures hautement poreuses de soutien ou des matrices afin que la croissance des cellules se fasse dans une structure tridimensionnelle. La matrice qui détermine la forme du nouveau tissu peut être soit conçue à l'endroit de la blessure ou produite *ex vivo* dans un bioréacteur et la conception tissulaire qui en résulte sera réimplantée dans le patient. Il s'agit d'une approche radicalement différente de la médecine reconstructive actuelle qui implique l'implantation d'appareils synthétiques pour remplacer ou augmenter le tissu malade ou endommagé; la performance du produit est limitée par la nature « artificielle » des matériaux utilisés. En recultivant de nouvelles structures du tissu et des organes perdus à cause d'un traumatisme ou d'une maladie, l'ingénierie tissulaire offre une alternative potentielle à la transplantation d'organes, difficiles à trouver et qui nécessitent un traitement permanent à l'aide de médicaments immunosupresseurs coûteux.

L'utilisation des cellules des îlots pancréatiques encapsulées pour restaurer la production d'insuline sera plus efficace que les injections d'insuline dans le contrôle de la glycémie. Un rein artificiel qui intègre des cellules épithéliales du rein humain sera moins cher que la dialyse et représentera une amélioration majeure de la qualité de vie. Actuellement, il y a des activités de recherches sur le tissu nerveux, la peau, les os, le cartilage, le foie, le pancréas, les valvules cardiaques et le myocarde. Mais il faudra encore de nombreuses années avant que, par exemple, l'utilisation de cellules souches pour régénérer les neurones dans les maladies neurodégénératives ou les cellules bêta dans les troubles diabétiques soient une percée thérapeutique majeure. Un objectif à plus court terme est d'utiliser des cellules souches pour empêcher les neurones ou les cellules des îlots pancréatiques de mourir et ainsi reporter les effets sévères des phases terminales de la maladie.

L'ingénierie tissulaire est un domaine multidisciplinaire avec de multiples recherches en cours.

<sup>60</sup> K. Carlson. « *Flexibility—Guiding principle for antibody manufacturing* », *Nature Biotechnology* (septembre 2005), p. 1057.

<sup>61</sup> R. Werner. « *The Development and Production of Biopharmaceuticals* », *Trends in Integrated Biomanufacturing*, numéro spécial de BioProcess International (septembre 2005), p. 11.

<sup>62</sup> Voir [www.ciphergen.com](http://www.ciphergen.com) pour une description de cette technologie.

**Les biomatériaux :**

- des matériaux de structure qui ont les propriétés de surface nécessaires pour faciliter la migration cellulaire, l'adhésion et la différenciation;
- des matériaux personnalisés avec des ligands biologiques pour permettre une libération contrôlée des facteurs de croissance ou des molécules de signalisation;
- la nanotechnologie destinée à créer des surfaces matérielles qui peuvent mieux orienter la croissance des cellules implantées;
- la compréhension de base de l'interaction des protéines avec les surfaces solides;
- la compréhension des réactions aux troubles immunitaires ou inflammatoires, et à la guérison des blessures qui résultent des matériaux de structure;
- la sélectivité de la membrane et la forme des pores pour les organes bioartificiels afin de protéger les cellules transplantées;
- les modèles mathématiques des cellules et leurs interactions dans la conception de la matrice;
- des matériaux qui peuvent changer leur conformation moléculaire face à des stimuli externes.

**Les types cellulaires et leur dérivation :**

- l'isolement et le développement de types cellulaires appropriés;
- la biologie de la cellule souche et les facteurs qui influencent la différenciation cellulaire;
- les conditions de culture et les biomarqueurs pour optimiser la survie des cellules embryonnaires sans favoriser la croissance de cellules étrangères qui pourrait mener au cancer;
- la différenciation de types cellulaires multiples avec un cadre tridimensionnel correct;
- les petites molécules qui peuvent réguler la différenciation des cellules souches et qui peuvent être utilisées en tant que sondes pour valider que le type de cellules nécessaires est produit;
- la compréhension de l'interaction des cellules avec d'autres types de tissus;
- les lignées cellulaires pour créer des tissus spécifiques dans des banques de tissus.

**La biomécanique :**

- l'identification des propriétés mécaniques du tissu normal et des propriétés minimales requises par les tissus synthétisés;
- les signaux mécaniques qui régulent les tissus synthétisés;
- de meilleurs modèles mathématiques pour l'ingénierie tissulaire musculosquelettique.


**Les biomolécules :**

- les facteurs de croissance pour stimuler la fonction cellulaire sur les matrices;
- la vascularisation de la greffe de cellule par l'utilisation d'une libération contrôlée de facteurs de croissance pour produire l'angiogenèse (ou un nouveau design de polymère avec architecture vasculaire).

**La conception en génie :**

- les technologies de bioréacteur pour produire des quantités commerciales de cellules viables et pour la culture cellulaire tridimensionnelle;
- les techniques pour le stockage et la préservation des cellules et des tissus;
- les stratégies pour promouvoir la vascularisation;
- les capteurs *in vivo* pour contrôler la performance des organes implantés et pour mimer la capacité de l'organisme de détecter des produits chimiques (l'absence d'un capteur de glucose *in vivo* fiable a été l'obstacle majeur dans la conception d'un pancréas artificiel).

La vascularisation (la formation de vaisseaux sanguins) tridimensionnelle des organes légers est un problème fondamental pour l'ingénierie tissulaire, si elle projette d'étendre ses capacités et de passer des structures simples et relativement minces, telles que la peau ou le cartilage, vers des applications plus complexes, telles que les vaisseaux sanguins, les muscles squelettiques ou le cœur. Ces organes doivent être parfaitement intégrés aux systèmes sanguin et nerveux du récepteur afin de fournir à l'implant de l'oxygène et des nutriments. Par exemple, contrairement au cartilage où un seul type cellulaire (les chondrocytes) est nécessaire pour la



régénération, le vaisseau sanguin est formé d'une couche interne d'endothélium, d'une couche intermédiaire de cellules musculaires lisses et d'une couche externe de tissu conjonctif produit par les fibroblastes. L'intégration nécessite une sophistication considérable de la structure et une distribution simultanée et/ou séquentielle des signaux vers trois ou plusieurs systèmes cellulaires. Les stratégies actuelles de vascularisation — l'ajout des facteurs de croissance dans la matrice pour produire l'angiogenèse après l'implantation ou la préimplantation de l'implant avec des cellules endothéliales — peuvent ne pas être satisfaisantes en raison d'un faible taux de remodelation du tissu vasculaire et de la nature complexe des réseaux microvasculaires hautement ramifiés nécessaires pour maintenir les cellules viables. L'impression d'organes représente une nouvelle alternative : le dépôt de cellules par couches successives, assisté par ordinateur, dans un gel tridimensionnel biodégradable avec une maturation séquentielle du produit imprimé dans le tissu vascularisé<sup>63</sup>.

Au lieu d'utiliser des tissus cultivés en laboratoire, qui doivent être implantés, des efforts sont déployés pour concevoir des méthodes qui pourraient distribuer des cellules dans un format de chirurgie minimalement invasive. Par exemple, les systèmes injectables dans lesquels les cellules de cartilage pourraient être ajoutées à un polymère liquide photosensible qui durcit quand il est exposé à la radiation ultraviolette, en encapsulant les cellules, sont à leur première étape de développement.

La transplantation d'îlots peut être un traitement potentiel du diabète, mais les îlots donneurs ne sont pas toujours disponibles puisqu'il faut avoir quatre donneurs par patient, beaucoup plus que dans le cas d'une greffe d'organes entiers. Les chercheurs travaillent avec des familles de cellules des îlots pancréatiques du fœtus pour identifier les cellules souches îlots et pour augmenter le nombre des îlots par la culture *in vitro* avant la transplantation. Une autre approche consiste à identifier la population de cellules souches dans le pancréas adulte et de les cultiver pour favoriser leur croissance.

La construction d'une partie du tissu cardiaque est devenue l'un des objectifs les plus urgents de l'ingénierie tissulaire. Le muscle cardiaque cicatrisé, suite à une crise cardiaque, augmente la tension sur les parties saines qui entourent le muscle, provoquant la mort d'autres cellules, la déformation de la paroi cardiaque et finalement la défaillance cardiaque lorsque le cœur perd progressivement sa capacité de pomper suffisamment de sang vers les organes du corps. Contrairement à d'autres tissus, le muscle cardiaque (notamment les cellules cardiomyocytes) a une capacité très limitée, sinon nulle de régénération. L'identification des différentes sources de cellules souches, par exemple les cellules embryonnaires, les cardiomyocytes fœtales, les cellules myosatellites squelettiques (cellules musculaires), hématopoïétiques (moelle épinière) pour la transplantation destinée à recultiver le tissu cicatriciel nécrotique continue d'être un domaine actif de la recherche. Les défis sont nombreux :

- la quantité optimale et la période de dosage;
- le meilleur dispositif de distribution;
- la survie à long terme des cellules implantées, car la zone endommagée ne possède pas le milieu extracellulaire vital naturel qui soutient normalement les cellules vivantes;
- l'incapacité des cellules de se contracter en synchronie avec les cardiomyocytes avoisinantes, ce qui produit une discontinuité électrique à travers la paroi cardiaque et qui pourrait provoquer des arythmies;
- les modifications des propriétés mécaniques du tissu cicatriciel;
- déterminer si les cellules myosatellites transplantées améliorent la fonction contractile ou retardent tout simplement la détérioration ultérieure.

Une autre stratégie implique la conception de médicaments à petites molécules qui peuvent induire les cellules qui donnent naissance à des cardiomyocytes ou qui stimulent les cellules de la moelle épinière à migrer en dehors de la moelle épinière et à s'implanter dans les cœurs endommagés. L'initiative LIFE (*Living Implant from*

---

<sup>63</sup> Vladimir Mironov et autre. « *Organ Printing: computer-aided jet based 3D tissue engineering* », *Trends in Biotechnology* (avril 2003).

*Engineering*) qui remonte à 1998 représente une collaboration internationale, menée par Dr. Michael Sefton de l'Université de Toronto, pour faire avancer la médecine régénératrice pertinente au cœur humain.

Malgré les améliorations majeures dans la conception et la performance des valvules cardiaques mécaniques et tissulaires, elles n'atteignent pas celles des valvules normales. Les valvules mécaniques, par exemple, causent des thrombo-embolies, des hémorragies et ont une performance hémodynamique imparfaite nécessitant l'utilisation d'anticoagulants, alors que les valvules tissulaires ont un problème de durabilité, n'ont pas la capacité de grandir et présentent un risque d'endocardite. Les stratégies d'ingénierie tissulaire des valvules cardiaques incluent les matrices de valvules biodégradables faites de matériel synthétique comme l'acide polyglycolique, de matériel biologique comme le collagène ou de matériel biologique généré par la nanotechnologie, et peuplées de cellules autologues ou allogéniques, qui incluent les cellules souches, qui peuvent exprimer les facteurs de croissance nécessaires.

Pour l'instant, seuls la peau et le cartilage issus du génie tissulaire (et dans une certaine mesure les os) ont atteint le marché, mais aucun d'entre eux n'a connu de succès commercial. Ce n'est que dans plus de 10 à 15 ans que les progrès techniques auront un impact majeur dans d'autres domaines. Sans une réduction considérable des coûts de production, les produits seront probablement très onéreux; le succès commercial dépendra alors de l'application spécialisée des produits et de l'acceptation par le système de santé des coûts plus élevés. Cela nécessitera de solides données économiques pour soutenir les avantages du produit par rapport aux thérapies concurrentes ainsi que des directives claires pour les remboursements. Par exemple, le remboursement pour le premier substitut de la peau issu du génie tissulaire n'était pas disponible en Europe, alors que les directives de la *US Medicare* limitaient le remboursement à un greffon et seulement pour les cas les plus sérieux de blessures. Le long processus d'approbation pour l'homologation de la peau reconstruite par génie tissulaire a augmenté considérablement les coûts. On ne sait pas encore si la création en 2002 de l'*Office of Combination Products* de la *FDA* réduira le fardeau réglementaire qui pèse sur les produits à venir.

## 1.5 Analyse comparative de la biotechnologie canadienne et de la recherche dans les domaines de la découverte, de la performance bibliométrique et de la performance des brevets

Les sections précédentes ont donné un aperçu des tendances en R et D de la biotechnologie pharmaceutique. La discussion qui suit essaie d'évaluer le niveau d'innovation au Canada, en examinant les publications scientifiques et les brevets afin de déterminer quels sont les domaines dans lesquels le Canada peut livrer concurrence à l'échelle mondiale pour profiter de ces opportunités.

### 1.5.1 Les nouvelles entités moléculaires découvertes au Canada

Selon un article dans la *Nature Biotechnology*<sup>64</sup>, les États-Unis ont présenté 47 % des nouvelles entités moléculaires (NEM) et des nouveaux produits biologiques (NPB) approuvés par la *FDA* entre 1998 et 2003 (le Japon s'est classé deuxième avec 10 %), qui correspond à sa part du marché pharmaceutique mondial. Le Canada s'est classé septième, avec 2 % (4 NEM, 0 NPB) et cela correspond également à sa part du marché global. Le manque relatif d'activité dans les NPB tels que les anticorps monoclonaux qui représentent le segment qui se développe le plus rapidement sur le marché biopharmaceutique avec des applications diverses telles que le cancer, les troubles auto-immuns et les troubles inflammatoires, est le principal point faible au Canada. Par comparaison, le Royaume-Uni et la Suisse ont obtenu un pointage plus élevé que les États-Unis ou le Canada en raison de la présence de plusieurs grandes entités de recherche (p. ex., *Roche*) par rapport à leur part de marché. Il est intéressant de constater que 65 % de tous les nouveaux médicaments aux

<sup>64</sup> R. Kneller. « *National origin of new drugs* », *Letter to the Editor, Nature Biotechnology* (juin 2005), p. 655. Le nombre diffère de la Figure 1, car il inclut les NEM et les NPB standards.

États-Unis et 50 % de tous les nouveaux médicaments au Canada ont été découverts par des compagnies biotechnologiques, des universités et des laboratoires publics, et non par des entreprises pharmaceutiques. Ce phénomène contraste avec le bilan de l'Europe continentale et du Japon.

### 1.5.2 Portefeuille de produits actuels potentiellement commercialisables

Environ 500 produits sont à des stades variés de développement; toutefois, presque deux tiers de ces produits sont au début de la recherche et à des stades précliniques. Le domaine le plus étudié est le cancer, qui a constitué environ un tiers de l'activité, suivi par les maladies infectieuses (15 %) et les troubles neurologiques (13 %). Ces trois catégories ensemble ont représenté environ 63 % de tous les produits. Le Tableau 3 ci-dessous illustre ce développement, tel qu'il se présentait au mois de mars 2005.

**Tableau 3 : Portefeuille canadien de produits, par phase**

	Recherche	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Soumis	Sur le marché
SIDA	3	5	2	1	1	1	0
Troubles auto-immuns	7	8	1	2	1	0	0
Affections sanguines	0	3	0	0	1	0	0
Cancer	63	54	17	30	11	5	1
Diabète	9	6	2	1	0	0	1
Troubles digestifs	0	0	2	2	3	2	1
Yeux	0	0	0	1	1	1	3
Troubles de croissance	1	0	1	0	1	0	0
Les maladies							
cardio-vasculaires	25	7	5	3	7	1	0
Maladies infectieuses	20	35	4	9	6	3	2
Troubles neurologiques	25	22	9	5	4	2	1
Troubles respiratoires	3	2	1	2	0	0	1
Troubles de la peau	2	5	2	3	1	0	1
Cellules souches	2	0	0	0	0	0	0
Transplantation	2	1	0	2	0	0	0
Autres	12	12	1	5	5	1	4
<b>Total</b>	<b>174</b>	<b>160</b>	<b>47</b>	<b>66</b>	<b>42</b>	<b>16</b>	<b>14</b>

Source : P. Winter, *Biopharmaceutical Product Pipeline, Industrie Canada, étude interne, mars 2005.*

### 1.5.3 Analyse bibliométrique

Un résumé de la part globale de publications scientifiques du Canada dans des domaines choisis et de leur impact au niveau des citations entre 2000 et 2004 est présenté ci-dessous. L'impact des citations, une mesure du nombre de citations du travail publié d'un auteur, est notamment impressionnant en médecine clinique (38 % au-dessus de la moyenne mondiale), en pharmacologie (20 %) et en chimie (18 %), ce qui suggère que le Canada occupe une bonne position dans la découverte et les étapes de développement de médicaments.

**Tableau 4 : Pourcentage des publications canadiennes par domaine et impact des citations, 2000-2004**

Domaine	Pourcentage	Impact des citations
Sciences animale et végétale	6,39	+ 8
Neurosciences	6,33	+ 7
Biologie moléculaire et génétique	5,36	+ 3
Informatique	5,17	+ 8
Biologie et biochimie	5,05	+ 4
Ingénierie	4,48	+ 5
Médecine clinique	4,41	+38
Immunologie	4,36	+ 4
Pharmacologie	4,08	+20
Microbiologie	4,10	+ 4
Chimie	2,99	+18
Science des matériaux	2,99	+ 1

Source : Thomson Scientifc, *Science in Canada*, avril 2005, voir [http://in-cites.com/research/2005/april\\_4\\_2005-2.html](http://in-cites.com/research/2005/april_4_2005-2.html)

**Les thérapies et les technologies biopharmaceutiques.** La place qu'occupe le Canada dans les thérapies et les technologies a fait l'objet d'une analyse comparative par *Science-Metrix*. Parmi les thérapies, le nombre de publications ayant trait au diabète, au cholestérol, et aux troubles psychiatriques et neurologiques ont un score plus élevé que les publications qui relèvent d'autres domaines de recherche (Tableau 5).

**Tableau 5 : Publications dans le monde par catégorie thérapeutique, 1990-2001**

	Monde	% Canada
Médicaments antiarthritiques	6 317	3,5
Antiinfectieux	69 943	2,5
Antispasmodiques	15 287	3,3
Agents antiviraux	18 571	2,4
Maladies bronchiques et respiratoires	48 555	3,8
Cancer	91 341	2,8
Maladies cardiovasculaires	91 749	3,9
Cholestérol	3 293	2,4
Contraceptifs	3 293	2,4
Dermatologie	23 529	2,5
Diabète	30 732	4,4
Agents de modification hémostatiques	42 820	3,5
Hormones	43 374	3,9
Psychothérapies et troubles du SNC	105 096	4,0
Vaccins et immunothérapies	42 905	2,6
<b>Total Monde</b>	<b>747 816</b>	<b>3,6</b>

Source : *Science-Metrix, Biopharmaceutics in Canada, Benchmarking of Canadian Biopharmaceutical Science and Technology*, mai 2003.

Si les publications sont classées en fonction de la technologie, ce sont alors la bioinformatique, la nanotechnologie et la génomique qui ressortent (Tableau 6). Si les technologies et les thérapies sont considérées sous forme d'association, l'utilisation de la médecine régénératrice pour les maladies cardiovasculaires et l'application de la génomique dans la recherche sur le diabète sont des domaines où le Canada a le plus grand impact dans milieu scientifique mondial. L'application des technologies des anticorps et de l'imagerie dans le traitement du cancer a également une incidence relativement élevée, mais cela ne s'applique pas à la nanotechnologie dans le domaine du cancer, où le Canada est relativement faible.

**Tableau 6 : Publications dans le monde dans le domaine des produits biopharmaceutiques, par technologie, 1990-2001**

	Monde	% Canada
Anticorps	56 985	3,2
Bioinformatique	3 227	3,9
Chimie combinatoire/criblage	6 638	3,3
Génomique/protéomique	146 507	3,8
Imagerie/biophotonique	63 104	3,6
Spectrométrie de masse	2 284	3,5
Mimétique	14 318	3,4
Nanotechnologie	31 538	3,9
Médecine régénératrice	27 648	3,2
<b>Total Monde</b>	<b>352 249</b>	<b>3,6</b>

Source : Science-Metrix, *Biopharmaceutics in Canada, Benchmarking of Canadian Biopharmaceutical Science and Technology*, mai 2003.

**Pharmacogénomique**<sup>65</sup>. L'écart est de plus en plus grand entre la production scientifique canadienne et la production scientifique mondiale en pharmacogénomique. Au niveau mondial, le nombre d'articles scientifiques a augmenté de 273 en 1991 à 1 671 en 2002, alors que la croissance canadienne, de 17 à 57, a été moins significative. De plus, le Canada a très peu d'intervenants industriels qui entreprennent des recherches majeures dans ce domaine.

Un autre sondage<sup>66</sup> montre que 1 828 articles ont été publiés sur le thème des polymorphismes d'un nucléotide simple (PNS) entre 1987 et 2001, dont 82 % publiés entre 1998 et 2001, ce qui indique que le domaine est relativement jeune. La majorité des articles provenaient des institutions de recherche publique aux États-Unis et au Japon, et les auteurs les plus cités se trouvent aux États-Unis ou dans la péninsule scandinave. Au Canada, le plus grand nombre d'articles proviennent de l'Université McGill. Il n'est pas étonnant que peu d'entreprises de biotechnologie aient publié des articles scientifiques. Sur les dix premières, neuf se trouvent aux États-Unis.

**Cellules souches**. La production mondiale d'articles de recherche dans le domaine des cellules souches a augmenté, passant d'environ 3 000 articles en 1994 à 7 000 en 2003. Les publications et la part de citations pour les pays choisis sont présentées dans le Tableau 7. Les États-Unis représentent à peu près 46 % de toutes les publications du monde, mais génèrent environ 65 % de toutes les citations. Le Canada enregistre un impact des citations relativement élevé pour sa part d'articles. L'Université de Toronto est la seule institution canadienne parmi les 20 meilleures institutions les plus actives, avec une part de 1,31 % d'articles et une part de 2,56 % de citations (le chef de file est *Harvard* avec 4,81 % pour les articles et 7,78 % pour les citations). Il faudrait souligner

<sup>65</sup> Idem.

<sup>66</sup> Roger Coronini et autre. « *Decoding the literature on genetic variation: survey of the scientific and patent literature on single nucleotide variants* », *Nature Biotechnology* (janvier 2003), p. 21-29.



que la part du Canada pour le total d'articles dans le monde a diminué de 4,8 % pendant la période 1994-1997 à 4,4 % de 2000 à 2003, surtout en raison de la croissance du nombre d'articles scientifiques produits dans d'autres pays. Puisque l'acquisition, la caractérisation, la différenciation et la multiplication des cellules sont au centre du processus entier d'ingénierie tissulaire, le financement de la recherche devra être augmenté si le Canada veut jouer un rôle dans la médecine régénératrice.

**Tableau 7 : Recherche dans le domaine des cellules souches — Production de publications et de citations pour une série de pays choisis, 1994-2003**

	N° de publications	Pourcentage	Part de citations (%)
États-Unis	21 780	46,4	65,0
Japon	5 468	11,6	9,2
Allemagne	4 750	10,0	8,3
Royaume-Uni	3 995	8,5	8,0
France	3 324	7,0	6,5
Italie	2 611	5,6	3,3
Canada	2 201	4,7	6,4
<b>Total Monde</b>	<b>46 964</b>		

Source : W. Glanzel, "Stem Cells: An Analysis of an Emerging Domain of Scientific and Technological Endeavour", rapport final, Steunpunt O&O Statistieken, décembre 2004.

#### 1.5.4 La performance au niveau des brevets

Les brevets obtenus sont une autre indication de la présence scientifique et technologique. Le Tableau 8 présente les activités liées aux brevets en biotechnologie à la fois au *US Patent and Trademark Office* (USPTO) et à l'Office européen des brevets (OEB), pendant la période 1992-2001. Tel qu'illustré, le Canada s'est classé sixième pour le nombre de brevets en biotechnologie octroyés par le USPTO et huitième à l'OEB, une position proportionnellement inférieure si elle est mesurée en fonction du nombre de ses entreprises. Les brevets en biotechnologie sont divisés en une série de domaines et il n'est donc pas possible de déterminer à partir de ces données la place qu'occupe un pays dans une technologie biopharmaceutique particulière.

Tableau 8 : Pays ayant plus de 200 brevets en biotechnologie au USPTO et à l'OEB, 1992-2001

	USPTO		OEB	
	Brevets	Part (%)	Brevets	Part (%)
États-Unis	31 570	61,1	18 776	42,2
Japon	4 159	8,1	4 361	9,8
Allemagne	2 590	5,0	4 340	9,8
Royaume-Uni	2 297	4,5	3 338	7,5
France	1 715	3,3	2 429	5,5
Canada	1 666	3,2	1 193	2,7
Pays-Bas	965	1,9	1 426	3,2
Suisse	913	1,8	1 364	3,1
Danemark	742	1,4	863	1,9
Australie	612	1,2	695	1,6
Suède	583	1,1	799	1,8
Italie	575	1,1	789	1,8
Israël	448	0,9	496	1,1

Source : W. Glanzel et autre, *Domain Study: Biotechnology – An Analysis based on Publications and Patents*, Steunpunt O&O Statistieken, novembre 2003.

Alors que la protection de la propriété intellectuelle par un brevet est un indicateur large de l'activité technologique, les citations de brevets offrent une mesure de l'importance de l'invention sous-jacente — les brevets les plus fréquemment cités ont tendance à être des brevets clés. Une analyse des brevets biopharmaceutiques entre 1990 et 2001, faite par *Science-Metrix*<sup>67</sup>, a révélé qu'alors que le Canada se classait cinquième pour le nombre de brevets au niveau mondial, il se classait huitième et sous la moyenne mondiale pour la moyenne de citations par brevet. Les brevets canadiens ont peut-être été en moyenne relativement moins importants que leurs principaux concurrents ou il est possible que le Canada ait eu moins d'activités dans des technologies telles que la génomique, la chimie combinatoire, l'anti-sens, les anticorps monoclonaux thérapeutiques et la thérapie génique.

**La pharmacogénomique.** De 1987 à 2001, 365 brevets ou requêtes pour l'émission d'un brevet ont été déposés dans la catégorie des PNS<sup>68</sup>. Environ 76 % d'entre eux provenaient d'entreprises de recherche en biotechnologie, le reste appartenant à des fournisseurs, des grandes entreprises pharmaceutiques et des centres de recherche sans but lucratif. Les entreprises américaines dominent dans le domaine, transformant les plates-formes technologiques PNS en programmes de découverte de médicaments, de services de génotypage ou de trousse diagnostiques.

**L'agriculture pharmaco-moléculaire.** La plupart des technologies habilitantes utilisées dans la biotechnologie végétale sont détenues par des multinationales. Ces technologies incluent les méthodes de transformation (moyens par lesquels l'ADN étranger est inséré dans les cellules hôtes; les plus populaires sont les systèmes qui font appel à l'*Agrobacterium* et à l'utilisation de microprojectiles pour projeter physiquement des particules minuscules enrobées d'ADN à travers les parois de cellules végétales), l'utilisation des marqueurs de sélection pour identifier les transformants et les méthodes d'expression (mécanismes pour contrôler l'activité des gènes recombinants et la récupération des produits provenant de gènes recombinants). Les entreprises plus importantes sont

<sup>67</sup> *Biopharmaceuticals in Canada—Benchmarking of Canadian Biopharmaceutical Science and Technology*, rapport préparé pour Industrie Canada (mars 2003).

<sup>68</sup> Roger Coronini et autre. « *Decoding the literature on genetic variation: survey of the scientific and patent literature on single nucleotide variants* », *Nature Biotechnology* (janvier 2003), p. 21-29.

capables de court-circuiter les revendications générales de ces nouveaux brevets par la concession de licences réciproques, une stratégie que les firmes plus petites ne peuvent utiliser pour l'instant. Les brevets spécifiques au domaine de la moléculture végétale comprennent des méthodes de transformation végétales ou animales, des applications spécifiques aux plantes et des chromosomes artificiels. La place du Canada est illustrée au Tableau 9. Plusieurs entreprises canadiennes ont récemment abandonné le domaine de l'agriculture moléculaire animale, privant le Canada de tout intervenant majeur dans la production de produits biopharmaceutiques.

**Tableau 9 : Les principaux brevets en agriculture pharmaco-moléculaire émis et déposés, 1991-2003**

	Animale	Végétale
États-Unis	254	104
Canada	61	15
Allemagne	31	3
France	12	3
Pays-Bas	11	-
Japon	11	2
Royaume-Uni	10	27
Suisse	7	-
Israël	7	-
Belgique	5	14


Source : F. Arcand et P. Arnison, *Development of Novel Protein Production Systems and Economic Opportunities & Regulatory Challenges for Canada*, rapport interne d'Industrie Canada, avril 2004.

**Les cellules souches.** Les brevets peuvent comprendre les cellules elles-mêmes (les cellules souches nouvellement isolées, les lignées des cellules souches non-différenciées, les lignées des cellules souches différenciées ou les lignées des cellules souches génétiquement modifiées), des processus impliqués dans leur isolement, leur modification ou leur prolifération, ou des requêtes d'émission pour chacun d'entre eux, incluant des outils de diagnostic/de recherche, des thérapies pour le traitement de certains états pathologiques et le clonage des organismes.

**Tableau 10 : Brevets dans le domaine des cellules souches pour une série de pays, 1994-2003**

	USPTO (octroyés)	OEB (requêtes)
États-Unis	672 (74%)	472 (53,4%)
Canada	41 (4,5%)	32 (3,6%)
Japon	37 (4,1%)	76 (8,6%)
Allemagne	29 (3,2%)	56 (6,3%)
France	25 (2,8%)	39 (4,4%)
Royaume-Uni	19 (2,1%)	36 (4,1%)
Israël	18 (2,0%)	24 (2,7%)
<b>Total mondial</b>	<b>904 (100%)</b>	<b>863 (100%)</b>

Source : W. Glanzel, *“Stem Cells: An Analysis of an Emerging Domain of Scientific and Technological Endeavour”*, rapport final, Steunpunt O&O Statistieken, décembre 2004.



Dans le domaine des cellules souches embryonnaires isolées, les percées décisives appartiennent à des chercheurs de l'Université du Wisconsin, de l'Université Johns Hopkins et de l'Université d'Édimbourg. Chacune de ces institutions a conclu des ententes de collaboration avec l'entreprise *Geron* aux États-Unis. *Geron* a une licence mondiale exclusive de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) pour concevoir des produits de diagnostic et des produits thérapeutiques à partir de cellules neuronales, de cardiomyocytes et de cellules des îlots pancréatiques, ainsi que des droits non exclusifs pour les produits conçus à partir de cellules hématopoïétiques, de chondrocytes et de cellules ostéoblastes. WARF détient un brevet américain pour une méthode d'induction des cellules souches embryonnaires humaines et aussi pour ces cellules, mais sa requête d'émission de brevets à l'OEB a été refusée en 2004 sous prétexte qu'elle était contraire aux « valeurs morales publiques » : la méthode aurait nécessité l'utilisation d'un embryon humain comme produit de départ. Les entreprises qui utilisent des cellules souches issues d'adultes ne sont pas touchées par les brevets de la WARF. Les chercheurs qui travaillent dans les institutions publiques, les universités ou les institutions sans but lucratif ont accès aux cellules souches brevetées sans payer de redevances ou de frais, mais les entreprises canadiennes ou autres devront négocier des contrats de licence avec *Geron* ou avec les titulaires des brevets actuels.

**La nanotechnologie.** Le USPTO a émis environ 22 600 brevets en nanotechnologie de janvier 2000 à avril 2003, et les États-Unis en ont obtenu 79 %; les dix premiers demandeurs comprennent le Japon, la France, le Royaume-Uni, Taïwan, la Corée, les Pays-Bas, la Suisse, l'Italie et l'Australie. Les domaines chimique et pharmaceutique ont connu la croissance la plus rapide (une indication des tendances de développement futures), suivis par celui des dispositifs à semi-conducteur. Les thèmes les plus importants ont été l'acide nucléique, les compositions pharmaceutiques, les compositions d'enrobage, les faisceaux laser et les systèmes optiques<sup>69</sup>. Les entreprises qui ouvrent dans le domaine des sciences de la vie et qui détiennent le plus grand nombre de brevets américains en nanotechnologie sont *Abbott Laboratories*, *Eli Lilly*, *Genentech*, *Merck* et *SmithKline Beecham*.

### 1.5.5 Résultats des consultations d'experts en technologie

Les cadres supérieurs et les chercheurs de l'industrie canadienne, du gouvernement et des universités qui ont participé à la journée de réflexion de la Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique ont dressé la liste des 15 technologies les plus prometteuses pour l'industrie biopharmaceutique et les ont classées en fonction des forces perçues pour le Canada en comparaison avec le reste du monde (Tableau 11).

---

<sup>69</sup> Huang, Zan et autre. « *Longitudinal Patent Analysis for Nanoscale Science and Engineering: Country, Institution, and Technology Field* », *Journal of Nanoparticle Research* (2003), vol. 5, numéro 3-4, p. 45.

Tableau 11 : Liste des technologies les plus importantes selon les intervenants à la CRT

Technologie	Description
Génomique	Inclut les puces de gène, les microdépôts et l'analyse de l'expression
Protéomique	Recherches sur l'identité protéique, les interactions et les gels en deux dimensions
Bioinformatique	Recherche de gènes et exploration des bases de données, analyse des empreintes génétiques
Métabolomique	Établissement du profil des métabolites, effets des médicaments
Pharmacogénomique	Réponse individuelle aux médicaments et aux maladies, médecine et traitement personnalisés
Biologie <i>in silico</i>	Modélisation des effets des médicaments et des interactions
Nanotechnologies	Technologies miniaturisées ou de taille moléculaire
Technologies des cellules souches	Régénération tissulaire et cellulaire
Technologies photodynamiques	Processus activé par la lumière
Chimie combinatoire	Banques des nouveaux médicaments à petites molécules; conception rationnelle de médicaments
Criblage à haut rendement	Technologies pour l'évaluation des candidats et la découverte de médicaments ou de composés
Anticorps monoclonaux	Anticorps humains, vaccins, produits
Technologie de fabrication	Production de protéines, fermentation, culture cellulaire, agriculture moléculaire ou accès aux établissements de bonnes pratiques de fabrication
Système d'administration de médicaments	Nouvelles méthodes pour l'administration de médicaments
Biocapteurs	Détection biotechnologique des médicaments, effets, efficacité

Source : Comité directeur de la CRT.

L'identification des technologies importantes par les chercheurs ressemble à celle dont font état d'autres analyses. La plupart croient que le Canada dispose de certains atouts en génomique, en protéomique, en thérapie photodynamique, dans le domaine des essais cliniques, des cellules souches et de la médecine régénératrice, des puces à ADN et des biocapteurs.

## 1.6 Stratégie de financement de la biotechnologie du Canada

### 1.6.1 Financement canadien global de la R et D et comparaisons internationales

Il est possible de consulter quelques statistiques annuelles des dépenses publiques spécifiquement pour le secteur de la biotechnologie. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues en analysant les données relatives aux dépenses totales et aux résultats du secteur de la science et de la technologie au Canada, et les comparer à l'ensemble des dépenses des secteurs de la santé et de la biotechnologie. Une étude récente du Conseil consultatif des sciences et de la technologie<sup>70</sup> a également évalué les dépenses et la performance en recherche et développement des entreprises et du secteur de l'enseignement supérieur. Les données sont assez révélatrices.

En 2005, sur des dépenses totales brutes de 26,3 milliards de dollars (1,96 % du PIB) attribuées à la recherche et au développement (DIRD), 47 % des fonds provenaient des entreprises, 19 % du gouvernement fédéral, 6 % des provinces, 16 % des universités, 8 % des sources étrangères et 3 % des groupes privés et des groupes sans but lucratif. Les DIRD ont connu une croissance d'environ 11,5 milliards de dollars depuis 1993. Les dépenses des universités, des entreprises et des sources étrangères ont augmenté plus rapidement que les dépenses publiques attribuées à la recherche et au développement en raison des politiques gouverne

<sup>70</sup> C. Riddle. « *Taking Stock of R&D across Three Sectors* », Rapport préliminaire du CCST (juin 2003).

mentales, du financement fédéral et d'une économie qui se développe rapidement. Pour cette raison, la proportion des activités de R et D du gouvernement a diminué de 30 % dans les années 1970 jusqu'aux niveaux actuels<sup>71</sup>.

**Tableau 12 : Les dépenses en R et D du Canada par source de financement et secteur d'exécution, 2005 (milliards de dollars canadiens)**

Bailleur de fonds	Total	Pourcentage par bailleur de fonds	Secteur d'exécution	Pourcentage par secteur d'exécution
<b>Total</b>	<b>26,30</b>	<b>100</b>	<b>26,80</b>	<b>100,0</b>
Gouvernement fédéral	5,00	19	2,10	8,0
Gouvernement provincial	1,70	6	,37	1,4
Entreprises commerciales	12,40	47	13,80	51,5
Universités	4,30	16	9,80	37,0
Groupes privés et groupes sans but lucratif	,76	3	,74	3,0
Pourcentage par source	100	---	100	---

Source : Statistique Canada, *Estimations des dépenses totales au titre de la recherche et du développement (DIRD), Canada, de 1992 à 2005, n° de cat. 880006XIE, vol. 29, n° 2, décembre 2005.*

Le financement des entreprises au titre de la R et D peut être vu comme une force d'entraînement pour le changement dans le rapport global DIRD/PIB, puisqu'il représente la source de financement dominante dans les pays qui ont un niveau élevé de R et D. Toutefois, par rapport aux autres pays de l'OCDE, la proportion du financement des entreprises au titre de la R et D dans le secteur de l'enseignement supérieur est plus élevée au Canada par rapport aux pays du G7 et a continué d'augmenter. Au Canada, environ 5 % de la R et D industrielle est donné en sous-traitance à des universités, par rapport à 1,5 % aux États-Unis. De même, la recherche et le développement universitaire au Canada reçoit environ 12 % de son budget de l'industrie, par rapport à 5 % aux États-Unis<sup>72</sup>.

Si l'on compare la part du revenu national du Canada attribuée à la R et D et la création de nouveaux savoirs avec celles dans les pays de l'OCDE, le Canada se classe septième, derrière la Suède, les États-Unis, la Finlande, la Corée, le Danemark et le Japon et derrière la moyenne européenne. Le financement des entreprises au titre de la R et D au Canada est à 47 %, nettement inférieur aux DIRDE du Japon (75 %), des États-Unis (63 %) et de la moyenne de l'OCDE (62 %). Par contre, les dépenses en R et D de l'enseignement supérieur (DIRDES) en tant que pourcentage du PIB (16 %) classent le Canada au cinquième rang et au premier rang en tant que secteur d'exécution (37 %) parmi les pays de l'OCDE.

En synthétisant les données et en les comparant avec celles des États-Unis, de l'Union européenne et de l'OCDE, les conclusions suivantes peuvent être tirées au sujet du Canada (Tableau 12) :

- La quantité des travaux en R et D effectués par le gouvernement est supérieure à celle des États-Unis et proche de la moyenne de l'OCDE (11 %);
- La partie de la R et D financée par le gouvernement est proche de celle de toutes les autres juridictions;
- La quantité de travaux en R et D effectués par le secteur de l'enseignement supérieur est parmi les plus élevées de toutes les régions de comparaisons et représentent le double de la moyenne de l'OCDE;

<sup>71</sup> Statistique Canada. « *Total Spending on Research and Development in Canada 1990-2005* », Catalogue 88-001-XIE, vol. 29, n° 8 (décembre 2005).

<sup>72</sup> *OECD Science, Technology, and Industry Scoreboard 2005*.  
<http://miranda.sourceoecd.org/vl=3277118/cl=29/nw=1/rpsv/scoreboard/>

- L'industrie est la source dominante des fonds pour la R et D;
- La quantité de travaux en R et D effectués par les entreprises a été la plus basse au Canada (59 % en 2003), 88 % de la moyenne de l'OCDE et 85 % de celle des États-Unis.

**Tableau 13 : Comparaison des DIRD en 2003 pour le Canada, les États-Unis, l'Union européenne et l'OCDE**

	Canada	É.-U.	UE-15	Japon	OCDE
R et D/PIB (%)	1,9	2,6	2,0	3,2	2,2
R et D par secteur d'exécution*					
• Industrie	53	69	64	75	67
• Gouvernement	11	9	13	9	11
• Enseignement supérieur	36	17	22	14	19
• Groupes privés/Sans but lucratif	-	5	1	2	3

Source : OECD Science, Technology, and Industry Scoreboard 2005.  
<http://miranda.sourceoecd.org/vl=3277118/cl=29/nw=1/rpsv/scoreboard/>  
 L'année la plus récente utilisée pour les données comparatives est 2003.  
 \*À noter que les données du secteur sont des pourcentages de DIRD.

Il est possible de constater que le Canada compte sur les universités pour produire les activités de recherche et d'innovation, deux fois plus qu'aux États-Unis (à 17 %) et beaucoup plus que dans l'Union européenne (à 22 %). De plus, le Canada compte sur l'industrie pour les activités de développement pour seulement 79 % de la moyenne de l'OCDE en 2003. Cela suggère que les entreprises, qui sont censées financer et effectuer les activités de développement (contrairement à la recherche et à la découverte), n'investissent probablement pas suffisamment dans ces activités. Il n'est pas établi si cette situation est due à l'absence de fonds ou au manque de bonnes occasions d'investissement.

### 1.6.2 Financement de la R et D dans le domaine de la santé

Statistique Canada a récemment compilé les données relatives aux dépenses en R et D dans le domaine de la santé<sup>73</sup>, dont certaines sont pertinentes à cette analyse.

- Le total des dépenses en R et D dans le domaine de la santé en 2004 s'est élevé à environ 5,7 milliards de dollars ou approximativement 23 % de toutes les dépenses en R et D.
- Le secteur de l'enseignement supérieur effectue 58,6 % des activités de R et D dans le domaine de la santé, par rapport à 35 % du total pour le secteur des sciences. Les entreprises effectuent 35 %, par rapport à 54 % du total pour la R et D dans le secteur des sciences; le gouvernement représente 4 %, en comparaison du 10 % du total de la R et D.
- Le gouvernement finance 17 % de la R et D dans le domaine de la santé, par rapport à 19 % pour le total du secteur des sciences; les entreprises financent 30 %, comparativement à 44 % du total; les universités financent 25 %, par rapport à 16 %; les sources étrangères financent 14 %, par rapport à 12 % du total de la R et D.

Il est clair que le Canada compte surtout et beaucoup sur la recherche universitaire dans le domaine de la santé. Cela indique que la partie du financement pour la R et D met l'accent sur la recherche et moins sur le développement ou sur le développement des produits. Ces tendances sont accentuées dans le financement de la biotechnologie.

<sup>73</sup> Statistique Canada. *Estimations des dépenses totales au titre de la recherche et du développement dans le secteur de la santé, de 1988 à 2004*, 88-001-XIE, vol. 29, n° 5 (juillet 2005).

**Tableau 14 : Dépenses intérieures brutes en R et D dans le domaine de la santé par secteur d'exécution**

Année	Gouvts	Entreprises	Enseign sup.	Autres	Total	R et D santé /DIRD
2000	158	1 255	2 104	44	3 561	17,3
2001	194	1 517	2 383	40	4 956	18,2
2002	228	1 758	2 930	40	4 956	22,2
2003	249	1 896	3 095	41	5 281	22,7
2004	237	2 002	3 367	42	5 748	23,5

Source : Statistique Canada, *Estimations des dépenses totales au titre de la recherche et du développement dans le secteur de la santé, 1988 à 2004*, 88-001-XIE, vol. 29, n° 5 (juillet 2005), tableau 2 et graphique 3.

### 1.6.3 Financement et stratégie du gouvernement dans le domaine de la biotechnologie

Le montant total du financement de la R et D et des activités scientifiques connexes dans tous les secteurs de la biotechnologie (incluant les produits biopharmaceutiques et agrobiologiques) a doublé de 319,5 millions de dollars en 1998-1999 à 746 millions de dollars en 2003-2004<sup>74</sup>. Après avoir reconnu l'importance d'avoir un fort effectif de chercheurs en biotechnologie, le gouvernement fédéral a décidé au milieu des années 1990 (et au cours des années suivantes) de donner des outils à la recherche scientifique fondamentale au Canada, y compris dans les domaines de la génomique et des produits biopharmaceutiques<sup>75</sup>. Un des objectifs de cette approche a été d'établir une masse critique d'infrastructure pour la recherche, incluant de grands bassins de chercheurs au niveau du doctorat et du post-doctorat, et de chercheurs principaux reconnus à l'échelle mondiale.

Au Canada, le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux soutiennent ensemble la recherche universitaire. Les provinces fournissent l'infrastructure matérielle et le financement pour le fonctionnement de base. Le gouvernement fédéral finance les coûts directs de la recherche, notamment par les trois organismes nationaux qui subventionnent la recherche : les Instituts de recherche en santé au Canada (IRSC), le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) et le Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH). En plus du soutien financier fédéral, il existe aussi des programmes gouvernementaux de financement pour la recherche, notamment le programme des instituts du cancer financés par le gouvernement provincial.

Ces programmes en cours sont maintenant enrichis par une variété de programmes qui visent à renforcer la base de la recherche et du développement, qui comprend la recherche sur les nouvelles biotechnologies qui se déroule dans les universités et les hôpitaux. Les mécanismes principaux pour accorder un soutien public incluent Génome Canada, les Réseaux de centres d'excellence (RCE), le Conseil national de recherches du Canada (CNRC), le Programme d'aide à la recherche industrielle (PARI) du CNRC, la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), le Partenariat Technologique Canada (PTC) ou son possible successeur, le Programme de la recherche scientifique et du développement expérimental et le Programme des chaires de recherche du Canada. Les contributions visant à encourager la commercialisation — PTC, PARI et le Programme de crédit d'impôt à la R et D du Canada — sont supervisées par Industrie Canada et gérées par les organismes de financement appropriés et par l'Agence du revenu du Canada.

Dans la période 2004-2005, le financement de la recherche et du développement en biopharmaceutique et des activités scientifiques connexes par les laboratoires fédéraux et les organismes subventionnaires a été d'environ 610 millions de dollars. Le secteur de l'enseignement supérieur a continué d'être le plus grand destinataire des

<sup>74</sup> Statistique Canada. *Activités scientifiques en biotechnologie selon certains ministères fédéraux et organismes, 2004-2005*, 88-001-XIE, vol. 30, n° 2 (mars 2006), tableau 2 et tableau 3A.

<sup>75</sup> Le nouveau financement a été accordé suite aux rapports des comités consultatifs nationaux au sujet de l'état actuel et du potentiel de l'industrie, par exemple, « *Leading in the New Millennium (1998)* », le sixième rapport du Comité consultatif national de la biotechnologie.



fonds et a reçu presque 400 millions de dollars, une augmentation d'à peu près 6 % par rapport aux dépenses de la période 2003-2004. Les montants peuvent être répartis comme suit<sup>76</sup>.

**Les Instituts de recherche en santé au Canada.** Un montant de 299,2 millions de dollars pour la biotechnologie. Les IRSC sont un organisme de financement majeur avec un budget annuel de 560 millions de dollars, qui finance actuellement plus de 5 000 chercheurs dans les universités, les instituts de recherche et les hôpitaux universitaires à travers le Canada. Les IRSC offrent également des programmes de partenariat avec les petites et moyennes entreprises, et avec les entreprises pharmaceutiques innovatrices qui mettent l'accent sur un portefeuille de produits potentiellement commercialisables (du laboratoire au marché) dans le but de renforcer les processus de transfert technologique et de commercialisation du Canada.

**Le Conseil national de recherches.** Un montant de 134,3 millions de dollars pour la biotechnologie. Avec un budget annuel de 900 millions de dollars, le CNRC est le catalyseur et le facilitateur de la recherche scientifique avancée du Canada et soutient solidement la recherche biopharmaceutique par :

- l'Institut de recherche en biotechnologie de Montréal
- l'Institut du biodiagnostic de Winnipeg
- l'Institut des sciences biologiques d'Ottawa
- l'Institut des sciences nutritionnelles et de la santé de Charlottetown.

**Génomique Canada.** Un montant de 82,7 millions de dollars pour la R et D en biotechnologie et pour les activités scientifiques connexes. Génomique Canada est au centre d'un réseau national de chercheurs en génomique et en protéomique, avec cinq centres Génomique à travers le Canada. En fait, les centres étudient également, en plus des domaines de la santé et des nouvelles technologies, les demandes en agriculture, en environnement, dans le domaine des pêches et forêts, et ils multiplient les fonds de Génomique Canada grâce à des commandites provenant des partenariats canadiens et internationaux.

**La Fondation canadienne pour l'innovation.** Un montant de 71 millions de dollars pour la recherche et le développement en biotechnologie et pour les activités scientifiques connexes. La CFI été créée avec un budget de 3,15 milliards de dollars pour renforcer l'infrastructure de recherche et de développement en fournissant 40 % des coûts d'un projet pour les universités et les hôpitaux canadiens, par des investissements dans la construction et pour le matériel. Les investissements en génomique, en protéomique, en bioinformatique et en nanotechnologie totalisent environ 60 % des fonds d'aide à l'innovation.

**Le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie.** Un montant de 63,1 millions de dollars pour la période 2004-2005 afin de soutenir la recherche et le développement en biotechnologie. Le CRSNG est un programme majeur qui voit à la promotion de l'innovation et de la découverte, en finançant plus de 9 000 experts cliniques universitaires chaque année et en octroyant des bourses et des bourses de recherche aux meilleurs étudiants de niveau avancé du Canada. Les engagements majeurs en biotechnologie incluent les instituts de biotechnologie de Saskatoon, d'Ottawa, de Montréal, de St. John's, d'Halifax et de l'Île-du-Prince-Édouard.

**Les Centres nationaux d'excellence<sup>77</sup>.** Une organisation de soutien à la recherche, la mission du RCE (Réseaux de centres d'excellence) est de créer des réseaux et une masse critique dans des domaines d'importance stratégique pour le Canada. Le programme a un budget annuel de 77,4 millions de dollars, des fonds qu'il multiplie grâce à des commandites et à ses liens avec les ministères du gouvernement fédéral et des gouvernements provinciaux, avec l'industrie et les universités, de sorte que le soutien total qu'il offre aux chercheurs est de 149 millions de dollars. Sur les 19 RCE qui reçoivent actuellement des fonds du programme, quatre travaillent dans des domaines liés à la biopharmaceutique, incluant :

<sup>76</sup> Idem. Voir aussi Kathryn Howard, directrice générale, Direction générale des sciences de la vie, Industrie Canada, Présentation à la Conférence BioteCanada 2003: *Adapting to the Times* (29 mai 2003), diapos. 3-7.

<sup>77</sup> Rapport annuel 2004-2005 du RCE, disponible à : [www.nce.gc.ca/annualreport2004\\_2005/Eng/2\\_3/2\\_3\\_3.asp#2\\_5\\_6](http://www.nce.gc.ca/annualreport2004_2005/Eng/2_3/2_3_3.asp#2_5_6)

- le Réseau des allergies, des gènes et de l'environnement - AllerGen (2004-2009)
- le Réseau canadien de l'arthrite - CAN (1998-2009)
- le Réseau canadien sur les maladies génétiques - CGDN (1989-2007)
- le *Canadian Network for Vaccines and Immunotherapeutics* - CANVAC (1999-2006)

**Le Programme des chaires de recherche du Canada.** Un effort majeur du gouvernement du Canada pour renforcer la recherche universitaire, qui comprend un financement de 900 millions de dollars pour les 2 000 Programmes de chaires de recherche des universités canadiennes. Seulement une partie de ces programmes relèvent des sciences de la vie (microbiologie, biochimie et sciences de la vie reliées à la santé humaine et aux maladies)<sup>78</sup>.

**Les coûts indirects.** Le gouvernement fédéral a indiqué dans ses budgets récents, de 2003 jusqu'à maintenant, qu'il investira 190 millions de dollars pour couvrir les coûts indirects de la recherche reliés à l'infrastructure d'exploitation, en plus des coûts directs de la recherche. Les gouvernements provinciaux fournissent l'infrastructure de base. Les programmes des gouvernements provinciaux qui soutiennent la recherche biopharmaceutique (y compris la génomique et la protéomique) incluent celui du ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec et le Fonds ontarien d'encouragement à la recherche-développement.

## 1.7 Recommandations pour le renforcement des résultats scientifiques du domaine de la biotechnologie

La découverte et le développement de médicaments deviennent de plus en plus exigeants et onéreux, comme le montre la diminution du nombre d'approbations et l'augmentation du nombre d'échecs au stade avancé et à la phase de post-commercialisation. L'augmentation des coûts a également engendré des préoccupations quant à la rentabilité des traitements futurs. Les échecs sont dus à la mauvaise sélection de la cible, à l'incapacité de trouver une cible thérapeutique, au manque de progrès au-delà des étapes précliniques ou des premières phases cliniques en raison de la médiocrité des propriétés ADMET; ils peuvent aussi résulter de la réactivité faible ou de la non-réactivité pendant les essais cliniques ou des problèmes d'innocuité qui apparaissent après l'approbation.

Par conséquent, les instruments qui peuvent améliorer l'identification et la validation de la cible, prédire plus tôt la toxicité du composé et identifier les patients répondants sont d'une priorité absolue. Il y a un besoin pour de meilleurs modèles prédictifs de la maladie et d'un rôle accru pour la modélisation et la simulation informatique. Les technologies qui peuvent améliorer la découverte et le processus de développement incluent les cellules souches et la biologie des systèmes pour l'identification de la cible, l'interférence d'ARN, la métabolomique et les génomes chimiques pour la validation de cibles, les technologies de criblage cellulaire à haute densité et de modélisation *in silico* pour guider la sélection et l'optimisation du composé ainsi que la prévision ADMET. S'ajoutent à ces possibilités, les études pharmacologiques d'innocuité du microdosage chez les humains, la modélisation et la simulation des essais cliniques, et les nouveaux biomarqueurs comme substituts de la réaction clinique dans des domaines tels que la neurodégénération, la psychiatrie et l'oncologie.

En fait, les défis scientifiques sont des opportunités et les recommandations suivantes visent le financement du secteur public, avec comme priorité de consacrer plus de ressources à l'édification de la capacité de développement pour les sciences biologiques et plus particulièrement, que le soutien ciblé soit dirigé vers :

- l'investissement accru dans la chimie computationnelle et la modélisation moléculaire;
- les plates-formes de validation des cibles de médicaments, l'un des domaines les plus importants dans la recherche brevetable;
- le financement pour l'administration des activités de dépistage et pour les autres installations liées aux activités de découvertes dans les institutions universitaires;

<sup>78</sup> Industrie Canada; 14 chaires sont du Volet Un (1,4 million de dollars répartis sur 7 ans) et 16 chaires sont du Volet Deux (0,5 million de dollars répartis sur 5 ans).

- le financement additionnel pour les nouvelles technologies qui visent à prédire l'innocuité préclinique/clinique et pour améliorer l'éducation et la formation dans les universités, avec des collaborations accrues entre les universités, l'industrie et les organismes de réglementation;
- les programmes de recherche dans la biologie des systèmes et la biologie chimique;
- une plus grande priorité accordée à la glycobiochimie dans les universités et dans le cadre des programmes de financement;
- un soutien plus résolu pour garantir que les ressources humaines nécessaires soient disponibles au même rythme que le développement de l'industrie, ce qui comprend :
  - l'augmentation du nombre de produits qui arrivent en clinique produira une demande accrue de cliniciens multidisciplinaires avec des compétences dans des domaines tels que la protéomique, l'imagerie et la bioinformatique et, tout particulièrement, avec des compétences dans l'évaluation de l'innocuité des nouveaux médicaments.
  - les initiatives de soutien qui encouragent la convergence de la technologie et les occasions de transfert d'apprentissage entre la médecine régénératrice et d'autres disciplines.

Finalement, la préparation et la distribution de médicaments déterminent le succès du produit; toutefois, les capacités de recherche du Canada ne sont pas bien développées et il est difficile d'attirer, de développer et de retenir les compétences spécialisées nécessaires.

De plus, un soutien pour les éléments suivants accroîtrait la capacité du Canada d'être un chef de file pour :

- le financement de démarrage nécessaire dans le domaine de la biologie synthétique — les frais de démarrage sont relativement bas et il n'y a pas de chefs de file mondiaux; un meilleur financement créerait des opportunités pour le Canada;
- une stratégie de recherche nationale en nanobiotechnologie devrait être conçue pour promouvoir la convergence de la nanotechnologie avec les sciences de la vie, notamment pour les applications dans le domaine de la santé. Augmenter les niveaux de soutien public afin que le Canada soit concurrentiel avec les autres grands pays. La stratégie devrait encourager les occasions de formation interdisciplinaires et inclure la chimie des polymères, la science colloïdale, la biophysique, la biologie moléculaire, la chimie de surface et l'ingénierie. Du soutien additionnel devrait être disponible pour les techniques de biofabrication;
- le traitement informatique de haut niveau : il a produit un impact majeur sur la découverte de médicaments, du projet du génome humain jusqu'à la recherche *in silico*; pour combler le retard du Canada, il faudra multiplier la puissance informatique pour effectuer les calculs complexes des réactions de repliement des protéines ou pour modéliser avec précision le comportement d'une cellule. Peu d'entreprises spécialisées en sciences de la vie peuvent se permettre un superordinateur et beaucoup d'universités et de laboratoires de recherche publique à travers le monde se tournent vers le calcul distribué : en utilisant l'Internet, il est possible d'accroître l'utilisation du serveur et la puissance informatique pour traiter les données complexes générées par la recherche scientifique. Le calcul distribué est encore un concept relativement nouveau au Canada.



The background features a vibrant green and yellow color palette. It is decorated with several overlapping circles of varying sizes and colors (green, yellow, and light green). A subtle grid pattern is visible, particularly within the yellow circles. Thin white lines crisscross the background, creating a geometric structure. The overall aesthetic is modern and clean.

## **Partie 2**

Les défis de la commercialisation

## 2.1 Du laboratoire à la pratique clinique : la commercialisation offre au Canada ses meilleures perspectives d'avenir, mais elle est aussi son maillon le plus faible !

**L**e Canada, comme toute autre économie industrielle, compte sur le processus de commercialisation pour transférer les découvertes du laboratoire vers la pratique clinique. La réussite de ce processus détermine aussi la valeur et le rendement des investissements importants consacrés à la recherche : cette valeur comprend les nouveaux savoirs, les nouvelles techniques et compétences spécialisées dans la prestation de soins de santé, l'extraordinaire avantage thérapeutique des nouveaux produits, ainsi que les emplois associés, les exportations et les revenus fiscaux. La commercialisation est la pierre d'assise d'un secteur d'activité robuste, apte à générer une valeur substantielle et d'être un facteur de prospérité dans une économie mondiale axée sur le savoir. Cette deuxième partie de la CRT analyse les forces du Canada, les obstacles auxquels les compagnies canadiennes sont confrontées pour surmonter les défis que posent les nouvelles technologies, et l'état actuel de l'industrie. Cette analyse commence avec un exposé sur la demande croissante pour de nouvelles thérapies.

## 2.2 Les débouchés pour le marché thérapeutique

**S**elon les *Centers for Disease Control and Prevention* aux États-Unis, les cinq principales causes de décès aux États-Unis (à l'exclusion des accidents) sont les maladies cardiovasculaires, les différents cancers, les maladies cérébrovasculaires, les troubles respiratoires chroniques et le diabète. Plusieurs de ces maladies sont nettement liées à l'âge, comme l'arthrite, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson qui réduisent la qualité de vie des individus.

### 2.2.1 Les maladies cardiovasculaires

L'hypertension et l'hyperlipidémie, les deux types de problèmes les plus répandus, ont fait l'objet de nombreuses recherches relativement fructueuses, bien qu'il y ait un manque de cibles prometteuses pour l'hypertension. Elles représentent des marchés onéreux à conquérir en raison des importantes ressources en ventes et en marketing qu'ils exigent, et la nécessité de procéder à des essais cliniques exigeant un nombre important de patients pour démontrer la supériorité clinique des produits. Les plus grands besoins existent pour des marchés qui présentent des clientèles relativement petites, comme les personnes atteintes de défaillance cardiaque congestive. Plus de 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués annuellement en Amérique du Nord et cette maladie est la principale cause d'hospitalisation des personnes de plus de 65 ans, avec environ un million d'admissions. C'est une maladie évolutive avec un pronostic inquiétant — tous les nouveaux cas d'insuffisance cardiaque entraînent environ 30 % de décès chez les patients moins d'un an après le diagnostic. Plutôt que d'être des concepts inédits pour le traitement de la maladie, la plupart des nouvelles thérapies et des traitements dits novateurs sont à peine différents des médicaments déjà disponibles.

### 2.2.2 Le cancer

On prévoit que le cancer, la seconde plus importante cause de décès après les maladies cardio-vasculaires, sera responsable de la mort d'environ 600 000 Nord-Américains, dont 28 % seront victimes du cancer du poumon. Les autres cancers les plus meurtriers sont le cancer colorectal, le cancer du sein, du pancréas et de la prostate. Les résultats des chimiothérapies traditionnelles étant peu convaincants, les traitements contre le cancer sont un débouché important pour les entreprises de biotechnologie. L'investissement nécessaire est plus faible que pour les autres maladies, car ce domaine est hautement prioritaire et les organismes de réglementation sont disposés à accepter une procédure d'approbation accélérée sur la base d'essais cliniques plus limités (donc moins onéreux : quelques mois supplémentaires de survie chez les patients peuvent être suffisants pour obtenir l'approbation de la FDA). Le personnel médical spécialisé est très concentré et la taille du marché est souvent plus importante que l'usage approuvé pour le médicament en raison d'une forte consommation hors indications. Toutefois, presque tous les médicaments contre le cancer arrivent difficilement à démontrer leur efficacité lorsque la maladie a atteint une phase avancée. Il est aussi peu probable que

tout médicament nouvellement développé réussisse par lui-même; il devra probablement faire partie d'un protocole de traitement combiné à des médicaments existants.

La principale tendance dans la recherche sur le cancer porte sur les thérapies ciblées; elles comprennent la molécule HER2 surexprimée pour certaines tumeurs associées au cancer du sein, les molécules CD20 pour les cellules lymphoïdes et le récepteur du facteur de croissance épidermique, qui est surexprimé pour une variété de tumeurs solides. Les recherches portent aussi sur des traitements chimiothérapeutiques plus ciblés qui utilisent de nouveaux systèmes de libération des médicaments. Puisque les thérapies ciblées seront indiquées seulement pour certains groupes de patients ou pour certaines formes de la maladie, la FDA pourrait exiger que des biomarqueurs pharmacogénomiques soient disponibles afin de déterminer si le patient est susceptible de réagir à la thérapie.

### 2.2.3 Les troubles du système nerveux central


Les troubles du SNC comprennent une grande variété de complications — de troubles neurodégénératifs aigus (qui surviennent suite à un événement catastrophique, comme un accident vasculaire cérébral, un traumatisme médullaire ou une lésion cérébrale traumatique) jusqu'à des douleurs chroniques et aiguës. Ces troubles s'expriment aussi par des maladies des motoneurons telles que la sclérose latérale amyotrophique, l'épilepsie, l'autisme, et des troubles d'apprentissage tels que les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), la toxicomanie et la sclérose en plaques. Ils prennent aussi la forme de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, la dépression et l'anxiété, et peuvent mener à la perte lente et progressive des neurones qui causent l'apparition de maladies comme l'Alzheimer et le Parkinson. Parmi les troubles aigus du SNC, l'accident vasculaire cérébral est de loin le plus fréquent. Il représente la troisième plus importante cause de décès et la cause la plus importante d'invalidité prolongée. Sur les quelques 500 000 personnes qui subissent annuellement des accidents vasculaires cérébraux, environ un tiers décède et un autre tiers souffrira d'une incapacité permanente.

Les ventes globales des médicaments destinés au SNC sont estimées à environ 65 milliards de dollars. C'est le segment qui présente la croissance la plus rapide du marché pharmaceutique. Toutefois, les traitements pour la plupart des troubles sont sous-optimaux ou non disponibles. Par exemple, l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA), le seul médicament approuvé pour le traitement de l'accident ischémique cérébral, n'a pas été accepté par de nombreux urgentologues en raison de son éventail restreint de possibilités (il doit être administré dans un délai de trois heures suivant l'apparition d'un accident vasculaire cérébral), du risque accru d'hémorragie intracérébrale et de l'innocuité modeste. Il existe un besoin pour des traitements qui pourraient réduire considérablement les effets secondaires associés aux médicaments existants, retarder la progression des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, pénétrer la barrière hémato-encéphalique pour une innocuité supérieure ou offrir un début d'action rapide (p. ex., les antidépresseurs).

Le potentiel de croissance le plus grand à court ou à moyen terme réside dans les traitements de la douleur (par exemple, les troubles lombaires, l'ostéoarthritis, la douleur neuropathique, dont sont atteints près de 60 millions d'Américains), la toxicomanie (l'usage du tabac, les drogues utilisées par les toxicomanes, près de 50 millions d'Américains sont affectés), les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Quatre millions de Nord-Américains sont affectés par la maladie d'Alzheimer; ce nombre va augmenter graduellement à 14 millions vers l'année 2050. La fréquence des cas nouveaux augmente rapidement avec l'âge et peut atteindre 20 % pour les personnes qui ont plus de 80 ans. Retarder la progression de 5 ans mènerait à une diminution de 50 % dans le nombre des patients atteints de la maladie d'Alzheimer; retarder la progression de 10 ans éliminerait pratiquement la maladie, car les personnes plus âgées décèderaient d'autres maladies. La maladie de Parkinson affecte environ un million d'individus; il y a peu d'intervenants clés et peu de nouveaux médicaments.

### 2.2.4 Les troubles musculosquelettiques

Ces troubles causent des douleurs intenses et des pertes majeures de la mobilité et de l'indépendance. L'ostéoporose est la cause des fractures de la hanche et du poignet, de la difformité médullaire et des fractures vertébrales, notamment chez les femmes post-ménopausiques. L'ostéoarthritis cause la dégénérescence des surfaces



articulaires des hanches, des genoux et de la colonne vertébrale. Les problèmes avec les tissus osseux et mous des pieds sont les causes les plus communes de la douleur, de l'immobilité et des plaies chroniques. Plus de 35 millions de femmes sont affectées par l'ostéoporose dans les pays du G-7, alors qu'un nombre similaire d'hommes et de femmes sont affectés par l'ostéoarthrite.

### 2.2.5 Les antiinfectieux

Le marché mondial des antiinfectieux, d'une valeur de 42 milliards de dollars américains (à l'exclusion des vaccins), est constitué de trois segments différents : les antibactériens (les revenus pour 2004 ont atteint environ 27 milliards de dollars américains), les antiviraux (environ 10 milliards de dollars américains) et les antifongiques (environ 5 milliards de dollars américains). Le marché des antibactériens est constitué du marché des infections hospitalières résistantes aux médicaments (9 milliards de dollars américains) et du marché des infections communautaires (18 milliards de dollars américains). Les meilleures possibilités de croissance sont pour le marché hospitalier où le problème des pathogènes résistants aux médicaments (comme le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et les *entérocoques* résistants à la vancomycine) est particulièrement aigu. Il y a un besoin urgent d'antibiotiques dotées de nouveaux mécanismes d'action et de tests diagnostiques rapides pour la détection des pathogènes ce qui simplifierait le processus de développement et mènerait à des antibiotiques spécifiques aux pathogènes ou à des antibactériens à spectre étroit. On s'attend à ce que le marché des antiviraux dominé par les traitements du SIDA et des hépatites B et C double d'ici 2010. Ces maladies représentent les infections virales les plus importantes sur le plan commercial, avec un potentiel de traitements de longue durée. Les médicaments antiviraux contre les infections respiratoires telles que le SRAS ont également un potentiel, mais de telles maladies ont présenté beaucoup de défis à cause de leurs possibilités restreintes de traitement et des symptômes qui ne peuvent pas toujours être différenciés. Le segment de marché de l'influenza pourrait connaître une baisse s'il y a une plus grande priorité accordée aux vaccins. Pour les antifongiques, l'opportunité la plus grande est celle des médicaments qui peuvent dépasser les limites du spectre étroit d'activités, de la préparation (p. ex., certains médicaments peuvent être administrés seulement par la voie intraveineuse) et de la toxicité (p. ex., les problèmes d'interaction médicamenteuse avec les patients dont le système immunitaire est affaibli). Les nouveaux médicaments antifongiques avec de nouveaux mécanismes d'action sont nécessaires, à cause de l'augmentation du nombre de patients au système immunitaire affaibli (cancer, SIDA, transplantations d'organes solides), du nombre de personnes atteintes de diabète qui présentent le risque de développer des infections fongiques sévères, et à cause du développement de souches de champignons qui sont résistantes aux médicaments existants.

### 2.2.6 Le génie tissulaire

Le génie tissulaire a des applications potentielles dans une série de domaines : les substituts de la peau, le cartilage orthopédique et le remplacement des os, les maladies cardiovasculaires, les troubles neurologiques, le remplacement/la régénération d'organes, la réparation des tissus musculaires et le remplacement des tissus mous. Toutefois, seuls les produits de la peau et des cartilages issus du génie tissulaire ont été commercialisés jusqu'à présent. Au rythme actuel, 10 ou 15 ans pourraient s'écouler avant que la technologie soit suffisamment avancée pour avoir un impact majeur dans les autres catégories. De plus, la croissance du marché dépendra du développement de nouvelles réglementations pour ces produits, qui sont à la jonction des produits biologiques et des instruments. Les produits issus du génie tissulaire pourraient également être très dispendieux, ce qui suppose que le succès commercial dépendra de l'application spécialisée particulière. Des données économiques solides devront être fournies afin de soutenir les avantages de ces produits.

Les premiers produits issus du génie tissulaire sur le marché américain ont été des substituts de la peau pour le traitement des brûlures et des plaies chroniques difficiles à guérir, telles que les plaies de pression, les ulcères diabétiques et les ulcères veineux. Ce segment de marché du traitement des plaies actives (ventes mondiales qui totalisent environ 400 millions de dollars américains) comprend également les antimicrobiens, les facteurs de croissance et les enzymes — des produits qui visent à stimuler les processus biologiques de la guérison des plaies.



Environ 80 % des plaies chroniques peuvent être traitées à l'aide de pansements et d'onguents traditionnels ou innovateurs. En principe, les plaies résistantes au traitement peuvent être soignées à l'aide de transplantations de la peau ou du génie tissulaire. Les ventes de 40 millions de dollars américains pour les premiers produits ont été loin des prévisions de vente de l'ordre de 300 millions de dollars, ce qui a provoqué la faillite de deux acteurs importants. Des problèmes de réglementation ont retardé le lancement des produits et ces produits ont été très chers, ce qui a diminué considérablement le remboursement et la demande du marché. Leurs limites techniques (courte durée de conservation, méthodes qui prennent beaucoup de temps) ont découragé les médecins qui voulaient utiliser ces produits. Beaucoup de travail devra être abattu pour réduire les coûts, pour rendre les produits plus conviviaux et pour définir le schéma optimal de traitement, comme le nombre d'applications, la fréquence et la durée. Des méthodes d'identification des patients susceptibles de profiter de ces interventions aideraient aussi à stimuler la croissance de ce marché.

Le marché du cartilage est actuellement dominé par l'implantation de chondrocytes autologues (la transplantation de chondrocytes autologues – TCA), conçue en 1994 et qui cible les lésions dans l'articulation du genou provoquées par un traumatisme. En excluant la chirurgie et l'hospitalisation, les ventes mondiales sont de l'ordre de 20 à 40 millions de dollars américains. La technique chirurgicale utilisée dans la TCA classique est efficace seulement pour les traumatismes du genou, et non pour les hanches ou les épaules. La plupart des problèmes d'articulation, notamment chez les personnes âgées, sont dus à l'ostéoartrite ou à la polyarthrite rhumatoïde. La TCA induite par la matrice, qui est accessible en clinique depuis peu, pourrait permettre la croissance du marché si elle pouvait traiter les problèmes ostéoarthritiques du genou et possiblement les lésions cartilagineuses pour d'autres articulations. De plus, les nouveaux produits en développement préclinique combinent le cartilage et l'os, ouvrant ainsi un marché lorsque les deux traitements s'avèrent nécessaires. On estime que la valeur de ces nouvelles thérapies serait de l'ordre de 300 millions à 1 milliard de dollars américains, selon différentes sources.

Les applications potentielles pour ces thérapies comprennent les opérations aux os de la mâchoire, la chirurgie parodontale, le traitement des problèmes dus à l'ostéoporose et aux tumeurs osseuses, et les 10 % de fractures des os qui ne peuvent pas être traitées à l'aide de thérapies normales, comme les vis ou les plaques en raison de dommages trop étendus qui exigent des greffes osseuses ou l'application de ciment osseux synthétique. Annuellement, plus de 800 000 greffes osseuses autologues sont effectuées à travers le monde. Le marché mondial des matériaux osseux et synthétiques est d'environ 300 millions de dollars américains, mais il est peu probable que le génie tissulaire attire une partie significative de ce marché. La technologie n'est pas assez avancée pour fournir de grands os avec les propriétés mécaniques exigées, et dans la plupart des cas, les traitements existants répondent aux besoins cliniques d'une manière satisfaisante. Les applications les plus probables à moyen terme seront pour les domaines spécialisés tels que la chirurgie buccale et maxillo-faciale, des domaines où les Japonais investissent considérablement.

Les applications potentielles pour les tissus cardiovasculaires se concentrent dans trois domaines principaux : les valvules cardiaques, les greffes sur des vaisseaux sanguins étroits et les greffes de cellules dans le muscle cardiaque après un infarctus du myocarde. Il n'y a aucun produit issu du génie tissulaire pour les maladies cardiovasculaires sur le marché et aucun produit n'est prévu au cours de cette décennie. Plus de 175 000 remplacements de valvule sont effectués chaque année, ce qui donne au marché mondial une valeur de 900 millions de dollars. Les valvules mécaniques existantes ou les valvules tissulaires biologiques ont des problèmes de durabilité, de thrombogénicité ou de pénurie en fonction de la demande, des problèmes que les valvules issues du génie tissulaire pourraient résoudre. Environ 800 000 pontages sont effectués annuellement aux États-Unis et dans l'Union européenne. Alors que les greffes autologues ou synthétiques fonctionnent bien quand le diamètre de la greffe dépasse 6mm, les vaisseaux aux diamètres plus petits sont difficiles à créer et l'absence de la structure fournie par l'élastine (présente dans un vaisseau natif) fait qu'ils deviennent très rapidement occlus par une thrombose. Les recherches initiales avec des cellules de muscle squelettiques injectables pour la régénération des tissus blessés du myocarde sont prometteuses, mais elles devront franchir plusieurs obstacles avant que la transplantation de cellules ne soit adaptée aux thérapies à long terme. Parmi les obstacles, on compte les différences intrinsèques de propriétés contractiles entre les cellules cardiaques et les cellules injectées, et la formation de couplage électrique entre les nouvelles cellules et le cœur.

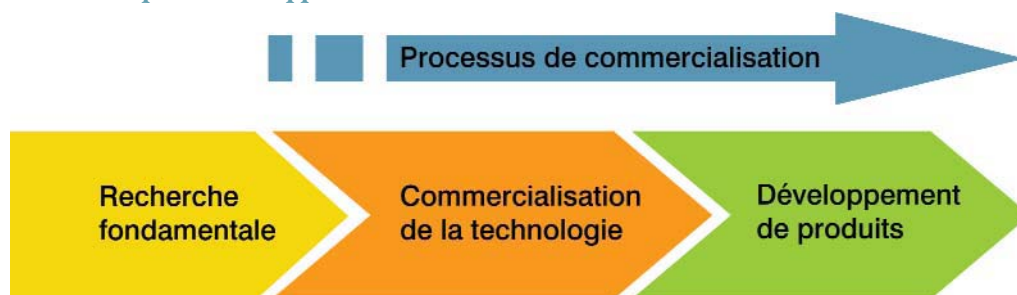
Environ 42 000 organes ont été transplantés en 2001 à l'échelle mondiale; de ce nombre, la moitié de ces organes étaient des reins, suivis du foie (11 000), du cœur (4 600), des poumons (2 000) et du pancréas (1 500). Les périodes d'attente les plus longues sont pour les transplantations de reins et les transplantations cardio-pulmonaires. Malgré les besoins médicaux, l'ingénierie d'organes complets est bien loin de faire partie des réalités du marché.

Il est plus réaliste de voir se développer, en fonction de la gravité de la maladie, des organes dont la fonction peut être remplacée par des thérapies cellulaires (p. ex., les cellules des îlots pancréatiques encapsulées dans le pancréas pour les personnes atteintes de diabète) et les appareils d'assistance hépatique bioartificiels qui pourraient permettre au foie de se régénérer.

## 2.3 Les étapes du développement de médicaments

La première étape du processus est la commercialisation de la technologie: les opportunités pour l'innovation commerciale sont évaluées, cultivées à travers une série d'étapes destinées à faire fructifier les idées et permettre le démarrage et le financement de jeunes entreprises. Il est alors possible qu'une licence soit octroyée pour l'invention ou que l'invention soit vendue. Vient ensuite le développement des produits, qui comprend tous les aspects du développement et de la fabrication, suivi du point culminant : la vente sur le marché (Figure 3).

Figure 3 : Les étapes du développement de médicaments



Source : Comité directeur de la CRT.

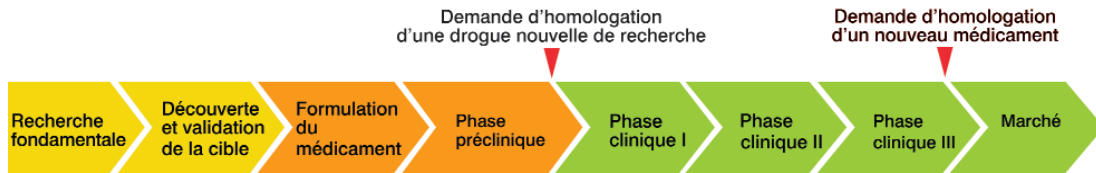
### 2.3.1 Le processus actuel de développement de médicaments

L'accès aux nouvelles technologies et l'investissement nécessaire pour produire de nouvelles découvertes est l'un des moteurs clés de cette industrie. L'objectif principal du processus de découverte est l'identification et la sélection des nouveaux produits qui peuvent entrer dans le processus de développement. En d'autres mots, les technologies sont utilisées pour répondre à la question fondamentale : existe-t-il un besoin de développement pour le produit ? Dans le processus traditionnel de découverte de médicaments, où les chimistes synthétisent de nouvelles structures qui sont ensuite testées dans des systèmes biologiques, l'étape cinétiquement limitante était l'identification de cibles. Aujourd'hui, la situation est complètement différente : le nombre de cibles augmente, mais elles se cherchent des composés qui offrent des avantages thérapeutiques. *Le goulot d'étranglement dans la découverte de médicaments est maintenant dans la sélection de la bonne cible pour le développement de médicaments. Le besoin de produire des cibles entièrement validées est critique pour deux raisons : tout d'abord, pouvoir choisir à partir d'un nombre accru de cibles; ensuite, seul un nombre limité de produits peut accéder aux phases de développement suivantes qui sont plus dispendieuses à réaliser.*

### 2.3.2 Le développement des produits

En raison du grand nombre de produits potentiels et des exigences réglementaires imposées par l'État pour une recherche systématique et de haute qualité, la conception de nouveaux produits biopharmaceutiques est devenue une entreprise risquée et coûteuse en temps et en argent. Ce processus doit suivre une approche systématique, qui comprend la recherche (fondamentale et appliquée), les étapes précliniques et cliniques (phases I, II et III), la fabrication et la post-commercialisation (phase IV). Le processus peut prendre de 8 à 15 ans (Figure 4) et coûter environ 800 millions de dollars américains.

Figure 4 : Les étapes de développement des produits pharmaceutiques



Source : Comité directeur de la CRT.

Le premier document relatif à la réglementation pour un nouveau médicament en développement est l'obtention du statut de drogue nouvelle de recherche (DNR). Obtenir le statut de DNR signifie que l'entreprise a fourni suffisamment de données relatives à la pharmacologie animale, à la toxicologie, au processus de fabrication, à la pharmacocinétique et de recherche clinique (Tableau 14) afin de démontrer qu'il est sécuritaire d'entamer celle-ci chez des humains. Le premier objectif de la recherche clinique est de démontrer que le produit est sûr et efficace. Les études de phase I sont utilisées pour évaluer l'innocuité, recueillir des données pharmacocinétiques humaines et mettre au point la posologie. Les études de phase II utilisent les résultats de la phase I et évaluent l'innocuité et l'efficacité des différents dosages pour les patients atteints de la maladie. Les études de phase III sont les plus exhaustives et elles s'effectuent en fonction d'une méthodologie scientifique des plus rigoureuses. Un grand nombre de patients atteints de la maladie sont évalués pour démontrer, statistiques à l'appui, le rapport entre les avantages et les risques associés à un médicament destiné à l'usage public.

Lorsqu'une entreprise a recueilli assez d'informations cliniques et non cliniques, elle dépose une demande d'homologation d'un nouveau médicament (DHNM aux États-Unis) ou une présentation de drogue nouvelle (PDN au Canada) auprès des organismes de réglementation. Si les données relatives à l'innocuité, à l'efficacité du médicament, au processus de fabrication et aux normes de fabrication sont adéquates, un avis de conformité est alors accordé. Dans certains cas, des études de post-commercialisation sont exigées afin d'obtenir l'avis de conformité. Le fabricant doit continuer d'évaluer le produit pour tout problème d'innocuité ou d'efficacité et suivre de près les effets indésirables associés aux médicaments et mesurés en fonction d'un grand nombre d'utilisateurs. Le tableau ci-dessous décrit les étapes du processus de développement de médicaments et les exigences à satisfaire à chacune des étapes.

Tableau 15 : Développement des produits pour les entreprises biopharmaceutiques

	Recherche	Études pré-cliniques	DNR	Recherche clinique			
				Phase I	Phase II	Phase III	
<b>Objectifs</b>	Découvrir, cribler et choisir les produits en vue du développement des produits	Études sur l'innocuité et l'efficacité afin d'obtenir l'autorisation d'évaluer le produit chez les humains	Autorisation pour commencer les études cliniques chez les humains	Innocuité et efficacité chez les humains	Innocuité et efficacité	Efficacité et innocuité	Avis de conformité
<b>Données</b>	Identification de la molécule Identification de la cible Validation de la cible Dépistage Formulation du médicament	Toxicité, Pharmacologie, Propriétés pharmacocinétiques des animaux Début du processus de fabrication Plans pour la recherche clinique	DNR	Pharmacologie, Propriétés pharmacocinétiques, Posologie chez les humains	Similaire à la Phase I Toxicité à court terme avec des variations de dosage pour tester l'innocuité	Des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité plus complexes, avec plus de patients atteints de la maladie pour démontrer statistiquement le ratio avantages/risques	DHNM PDN
<b>Plan de l'étude</b>	En laboratoire/ sur les animaux	Études de laboratoire et études sur les animaux		20-80 bénévoles du secteur des soins de santé ou des patients Étude ouverte	50-200 patients atteints de la maladie Étude ouverte, contrôlée	Des centaines ou des milliers de patients atteints de la maladie; étude randomisée, contrôlée, à double insu, multicentrique	
<b>Durée</b>	2-10 ans	4-6 ans	30 jours	1-2 ans	2-2,5 ans	2-4 ans	1-2 ans
<b>Fabrication</b>	La conception des processus et des spécifications de la fabrication continue tout au long du développement						

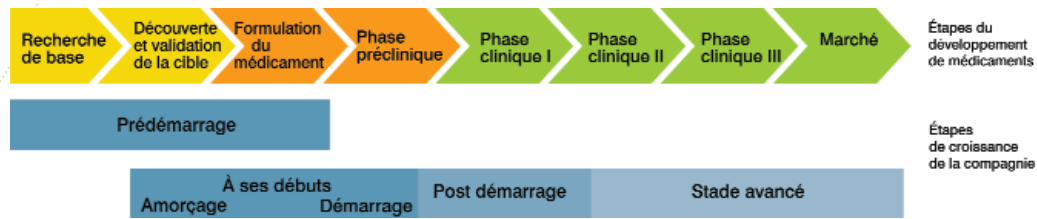
DNR = *drogue nouvelle de recherche*; DHNM = *demande d'homologation d'un nouveau médicament*; PDN = *présentation de drogue nouvelle*.

Source : Comité directeur de la CRT.

### 2.3.3 Lier le développement de médicaments et la commercialisation

Les entreprises qui sont en processus de commercialisation de technologies sont habituellement identifiées comme des entreprises en prédémarrage, en démarrage, en post démarrage et en stade avancé, en fonction de leur niveau de progrès dans le continuum de la commercialisation (Figure 5 et Tableau 16).

**Figure 5 : Corrélation entre le développement de médicaments et les étapes de la croissance de l'entreprise**



Source : Comité directeur de la CRT.

L'étape de *prédémarrage* débute avec une période de recherche scientifique fondamentale, qui est le point de départ de l'innovation. Elle représente l'acquisition de nouveaux savoirs et l'identification d'applications potentielles qui peuvent être mises à profit. L'identification des applications commerciales de la technologie, des idées de produits possibles et la divulgation des inventions initient le processus de commercialisation. Ce processus se déroule habituellement dans les universités, les instituts, les centres d'incubation et les entreprises qui font de la recherche d'exploration.

Les *entreprises en démarrage* sont établies pour commercialiser les résultats de la recherche. Le transfert technologique des chercheurs originaux vers les universités se produit habituellement avec les Bureaux de liaison entreprises-université (BLEU). Les innovations les plus intéressantes atteignent la phase de démarrage où elles reçoivent du capital pour continuer le développement des produits ou technologies. L'objectif principal à cette étape est de protéger la PI, d'identifier les produits potentiels, d'établir la preuve de concept et de procéder à l'évaluation de marché. Finalement, la phase de démarrage est atteinte et la nouvelle entreprise reçoit du capital pour commencer à recruter le personnel clé, à identifier de nouveaux produits potentiels et mettre en marche le développement. La recherche est parfois effectuée dans les universités, mais elle se déroule surtout dans les locaux des entreprises en démarrage. Ces entreprises ont généralement peu d'employés et ont été fondées par les chercheurs initiaux. Il est généralement accepté que la recherche appliquée doit être isolée et différenciée de la recherche fondamentale réalisée dans les laboratoires universitaires. Cette façon de procéder permet de garder intact la culture commerciale, qui exige que la recherche appliquée se fasse en fonction du développement de produits et se déroule à un rythme rapide d'exécution pour assurer la compétitivité. Ce principe s'applique aussi aux efforts de rentabilisation de la PI.

Les *entreprises en post démarrage* augmentent leurs activités de développement des produits et traversent l'étape la plus longue, la plus coûteuse et la plus complexe. C'est durant cette étape que se crée le plus de valeur ajoutée. Ce processus peut prendre de 5 à 12 ans. Ces entreprises mettent au point les conditions préliminaires de commercialisation pour la protection de la PI et l'établissement de preuve de principe qui justifie la poursuite du développement.

Les *entreprises en stade avancé* procèdent généralement aux essais cliniques coûteux avec des sujets humains pour les phases II et III et sont préoccupées par la complexité des questions réglementaires et manufacturières. Ces entreprises ont des besoins élevés en capital et en personnel qualifié pour la gestion, la recherche clinique et les aspects réglementaires.

Tableau 16 : Étapes du développement de l'entreprise et du développement de médicaments

Étape	Description	Étape du développement de médicaments
Étape de la recherche	<i>Étape de la recherche fondamentale.</i> C'est la période de recherche fondamentale pour les nouvelles technologies et idées. Elles se déroulent habituellement dans les universités et les centres d'excellence.	Recherche brevetable - Nouvelle technologie - Identification de la cible
	<i>Étape de préamorçage ou étape de l'idée commerciale.</i> Identification de l'application commerciale potentielle de la recherche et élaboration de la recherche appliquée supplémentaire pour valider le potentiel. Période de divulgation des inventions.	Commercialisation de la technologie - Protection de la PI - Transfert technologique - Validation de cibles - Études précliniques
Étape de lancement	<i>Étape d'amorçage.</i> Les chercheurs des entreprises reçoivent du capital initial pour soutenir le développement des idées dans un projet et procéder aux études de preuve de principe, d'examen et de renforcement de la PI, d'évaluation préliminaire du marché ou de développement du produit initial. Aide à transformer un projet universitaire en un projet d'entreprise plus élaboré. Au Canada, cette activité est souvent remise à l'étape de démarrage.	
	<i>Étape de démarrage.</i> Des entreprises dont les activités varient du stade avancé de la découverte, jusqu'au niveau des essais précliniques.	
Post démarrage	<i>Croissance.</i> Les entreprises qui ont un produit défini et une application identifiée, qui sont à la fin de l'étape préclinique et qui entament la phase I des essais cliniques jusqu'au début de phase II.	Développement des produits - DNR - Essais cliniques - Processus de fabrication - DHNM
Stade avancé	<i>Croissance jusqu'à la fabrication et à la commercialisation.</i> Il s'agit des entreprises en fin de phase I jusqu'en phase III, ou des entreprises qui construisent les installations de fabrication ou une infrastructure pour la commercialisation.	Fin du développement

Source : Comité directeur de la CRT.

Pour obtenir le rendement sur le capital investi nécessaire à la poursuite des activités, l'accès aux marchés mondiaux devrait être une priorité. Cette étape exige de connaître les processus d'approbation réglementaire des pays importants, ainsi que des connaissances et un accès à ces marchés. En raison des obstacles sérieux qui ralentissent le processus d'approbation, les entreprises de biotechnologie chercheront des alliances stratégiques pour franchir cette étape, en général avec les grandes entreprises pharmaceutiques. De telles alliances sont aussi utilisées pour financer les dispendieuses études cliniques de phase III de l'essai clinique. Selon la nature de l'alliance, la valeur ajoutée de la fabrication pourrait être perdue à l'avantage des sociétés pharmaceutiques ou des pays étrangers. De plus en plus, les produits élaborés par des canadiens ne sont plus fabriqués au Canada.

La clé pour la croissance de l'industrie biopharmaceutique canadienne est d'attirer les investissements.

## 2.4 Les enjeux de l'attractivité en matière d'investissement

Les facteurs qui déterminent les possibilités d'investissement affectent également le succès du développement commercial. Il s'agit habituellement des éléments influencés par la politique gouvernementale, comme les incitatifs fiscaux, les taux d'imposition, les prix de revient pour l'entreprise, les exigences réglementaires, les priorités du gouvernement et les attitudes sociales.

### 2.4.1 Le climat commercial et le régime fiscal

Un rapport récent du *Ontario Biocouncil* montre que différents facteurs sont valorisés en fonction du stade de développement de l'entreprise<sup>79</sup>.

- Les jeunes entreprises de biotechnologie valorisent des facteurs liés à la commercialisation tels que l'accès au capital de risque (CR), la proximité avec les institutions de recherche de renom mondial, les incubateurs d'entreprise et la disponibilité locale d'employés hautement qualifiés, les infrastructures et le soutien du gouvernement.
- Les entreprises de biotechnologie matures valorisent les facteurs reliés aux possibilités d'investissement tels que les terrains bon marché, la facilité pour faire l'acquisition d'installations et de permis d'exploitation, les faibles prix de revient pour les entreprises, les incitatifs fiscaux, l'infrastructure pour les essais cliniques et les environnements de réglementation favorables.

#### Le crédit d'impôt pour la recherche scientifique et le développement expérimental

L'un des instruments les plus importants au Canada dans ce domaine est le Programme de la recherche scientifique et du développement expérimental (RS&DE), un incitatif fiscal du gouvernement fédéral et des gouvernements provinciaux destiné à soutenir et à encourager la science et la technologie, notamment les activités de R et D menées par des entreprises au Canada. Par rapport à d'autres pays, le Canada a l'un des systèmes les plus généreux d'incitatifs fiscaux pour la R et D et de régime d'imposition pour l'impôt sur le revenu des entreprises. Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques principales du programme.

Entreprise	Crédit d'impôt
Corporations privées sous contrôle canadien avec un revenu imposable de 200 000 dollars ou moins	Crédit d'impôt à l'investissement de 35 % sur les premiers 2 000 000 de dollars de dépenses RS&DE (20 % pour des montants qui dépassent 2 000 000 de dollars). Possibilité de déduire 100 % des dépenses d'investissement de RS&DE, courantes et encourues au Canada.
Grandes corporations	Les dépenses RS&DE sont généralement admissibles à un crédit d'impôt de 20 %.

Récemment, des recommandations ont été faites en vue d'un meilleur soutien gouvernemental, comme le crédit d'impôts RS&DE remboursable pour les entreprises publiques ou l'utilisation des actions accréditives. Ce dernier incitatif fiscal est disponible pour les sociétés minières et pétrolières afin d'aider les firmes qui ne sont pas rentables à se procurer des capitaux en transférant leurs déductions non utilisés pour l'exploration à des actionnaires individuels. BioQuébec a proposé un programme de crédit d'impôt pour les dépenses reliées à la protection de la propriété intellectuelle. Plusieurs intervenants continuent à demander plus d'incitatifs pour accroître la disponibilité du capital de risque.

#### Les faibles coûts de production

KPMG évalue annuellement les coûts pour faire des affaires à travers le monde. Dans cinq rapports consécutifs, le Canada se classe dernier au niveau des coûts parmi des pays du G-7 où des activités commerciales sont menées. Selon les rapports de 2004 et de 2006, *KPMG Competitive Alternatives*

<sup>79</sup> Rapport du *Ontario Biocouncil* (mars 2002), notamment le chapitre 2.

#### *International Business Cost Studies*<sup>80</sup>,

- le Canada détient un avantage significatif au niveau des coûts, par rapport aux États-Unis;
- le Canada est le pays du G-7 le plus concurrentiel au niveau des prix dans sept des onze secteurs d'activité, incluant l'électronique, les produits pharmaceutiques et les produits chimiques spécialisés, ainsi que la R et D en biotechnologie, les essais cliniques, le développement de logiciels et les services organisationnels;
- l'analyse prend en considération la main d'œuvre, le transport, l'énergie, les coûts liés aux installations et l'impôt sur le revenu et autres taxes et impôts;
- le Canada a accru son avantage au niveau des coûts par rapport au Royaume-Uni et à d'autres pays européens, depuis 2002;
- par rapport aux États-Unis, les coûts au Canada sont considérablement moindres pour les travailleurs techniques/intellectuels et les cadres supérieurs;
- Montréal représente la ville internationale qui domine grâce à ses coûts de revient dans 15 des 17 secteurs d'activité;
- le Canada a le meilleur taux d'imposition des sociétés pour les activités de R et D parmi les pays du G-7;
- le Canada offre les coûts les plus bas parmi les pays du G-7 pour les terrains et la construction industrielle, ainsi que pour les télécommunications.

### **Réglementation**

Le gouvernement a aussi la responsabilité d'établir les exigences réglementaires qui doivent être respectées pour la fabrication et les essais biopharmaceutiques qui visent à prouver l'efficacité et l'innocuité des produits. Chaque pays développé possède un régime de réglementation similaire. Il s'agit là d'exigences onéreuses : elles imposent des coûts considérables sur le développement pour la conduite des essais cliniques, et pour les spécifications de production afin que les demandes de nombreux marchés clés à l'échelle mondiale soient respectées. Le non-respect de ces exigences est coûteux en temps et en argent. La conception des dispositions réglementaires et le manque de soutien pour les organismes de réglementation peuvent également freiner la vitesse du développement et imposer des frais supplémentaires. Pour les entreprises biopharmaceutiques, la vitesse de développement qui permet de minimiser les délais pour la commercialisation des produits est un critère important de compétitivité. Les participants qui représentaient l'industrie ont soutenu à maintes reprises que le Canada devrait accélérer ses prises de décisions en matière d'approbation réglementaire : autant pour l'approbation des médicaments que pour l'approbation des essais cliniques des phases I à III.

Le Canada a l'un des plus longs délais moyens d'approbation pour les médicaments, plus de 600 jours par rapport aux 200 à 300 jours dans les pays de l'Union européenne et aux 400 jours aux États-Unis<sup>81</sup>. Avec le nombre croissant de nouveaux produits qui arrivent sur le marché, ces délais pourraient s'allonger si une amélioration n'est pas apportée au processus. Les délais d'autorisation créent un climat défavorable pour la commercialisation. Bien que les délais pour l'approbation des produits soient très importants pour les filiales manufacturières de sociétés qui fabriquent des médicaments et les mettent en marché, ils ne sont pas aussi importants pour les sociétés qui sont en développement. Ces dernières ont besoin d'obtenir des autorisations rapides pour les essais cliniques et pour les installations manufacturières, car elles influencent la rapidité et les frais de développement.

<sup>80</sup> KPMG (2006). « *Competitive Alternatives: KPMG's Guide to International Business Costs* », résumé et vol. 1, tableaux.

<sup>81</sup> Les périodes d'approbation au Canada sont mentionnées dans le document de Santé Canada (2004). *Regulatory Review of Pharmaceuticals, Biologics and Medical Devices, Annual Summary of Performance*, p. 24-25. Les périodes d'approbation aux États-Unis sont mentionnées dans le Rapport à la Nation de la FDA, *US Health and Human Services*, intitulé *Improving Public Health Through Human Drugs*, chapitre 1, *Drug Review*, p. 14-16; Les périodes d'approbation en Union Européenne sont mentionnées dans le 10<sup>e</sup> Rapport Annuel de l'Agence médicale européenne (2004), *Tenth Annual Report of the European Medicine Area 2004*, EMEA/61492/2005/EN/FINAL, p. 31-32. À noter que l'évaluation scientifique pour les nouvelles substances actives au Royaume-Uni est maintenant de 40 jours; voir *Medicines and Health Care Regulatory Agency Annual Report and Accounts 2004/05*, p. 30. Les comparaisons sont difficiles, car les taux dépendent du nombre de requêtes et des types de requêtes. Les produits biologiques exigent généralement des périodes d'approbation plus longues.



Des périodes d'approbation plus lentes peuvent grandement retarder la capacité d'une entreprise à démontrer la valeur de sa technologie et elles peuvent convaincre une entreprise canadienne de mener ses essais cliniques ailleurs. Cette décision empêche les cliniciens canadiens d'avoir un accès rapide à des produits développés au Canada et les prive des revenus associés aux essais cliniques. Retarder les périodes d'approbation donne également l'impression que le Canada ne valorise pas l'innovation. Le gouvernement semble vouloir aborder ce problème, car il a annoncé plusieurs fois qu'il travaille à améliorer la rapidité du processus de réglementation pour les médicaments à usage humain et pour la réglementation de la biotechnologie.

Les entreprises pharmaceutiques canadiennes doivent concevoir des médicaments pour les marchés mondiaux et respecter les normes mondiales. La plupart des entreprises biopharmaceutiques chercheront à obtenir leur première approbation de commercialisation d'un nouveau médicament aux États-Unis ou dans l'Union européenne, puisqu'elles auront ainsi accès aux plus gros marchés du monde. C'est une stratégie nécessaire pour générer des revenus et supporter les frais élevés du développement. *Il est peut-être temps pour le Canada d'explorer la possibilité d'un processus d'approbation intégré au processus des États-Unis, puisque le développement biopharmaceutique est conçu pour être concurrentiel sur les marchés mondiaux et pour respecter les normes mondiales d'efficacité et d'innocuité.*

Pour améliorer le processus de réglementation, le gouvernement doit examiner le problème de l'harmonisation internationale afin que le Canada puisse maintenir son niveau d'exportation et soutenir les compagnies canadiennes qui entreprennent une recherche clinique dans d'autres pays. Actuellement, le Canada participe à une série d'initiatives qui visent à analyser l'harmonisation des réglementations. Parmi ces initiatives, on compte l'*International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use*, pour laquelle le Canada a un statut d'observateur. L'harmonisation exige que le pays d'origine inspecte et fournisse une certification de conformité de production pour toute compagnie canadienne qui désire mener des essais cliniques dans un pays étranger. Il est important que le Canada respecte cette exigence à temps pour soutenir les compagnies canadiennes et leur permette de se développer rapidement.

### **Infrastructure de la recherche clinique**

La réalisation des essais cliniques constitue la partie la plus onéreuse du développement. Par conséquent, la vitesse du développement des essais cliniques, la disponibilité des patients et des organismes de soutien pour mener les essais cliniques influencent beaucoup le succès du développement. Cette situation est maintenant devenue un secteur de concurrence mondiale. De plus en plus de pays visent le secteur du développement de médicaments et leur concurrence mine les avantages du Canada dans ce domaine.

### **2.4.2 Attitudes politiques**

Le gouvernement du Canada met l'accent et appuie avec vigueur l'amélioration de la performance du Canada dans les industries basées sur le savoir. En février 2002, le gouvernement a fait connaître la stratégie d'innovation du Canada dans deux documents. Les deux ont analysé ce que le Canada doit faire pour garantir l'égalité des chances et l'innovation économique dans une société axée sur le savoir. L'ancien premier ministre Paul Martin a identifié comme priorité majeure de son gouvernement la nécessité de « bâtir une économie du XXI<sup>e</sup> siècle ». Plus récemment, le ministre de l'Industrie, Maxime Bernier, a indiqué que « stimuler la compétitivité et la prospérité du Canada est une priorité majeure de ce gouvernement ».

### **2.4.3 Attitudes sociales**

La biotechnologie et les produits biopharmaceutiques suscitent de vives inquiétudes au sein de la population, ce qui peut nuire à certains développements. Une grande partie de ces inquiétudes concernent les aliments génétiquement modifiés par opposition aux produits biopharmaceutiques. De plus en plus, la population réclame plus de réglementation et de prudence. Par exemple, 37 % de la population n'est pas d'accord avec

la proposition que « le gouvernement devrait encourager la biotechnologie même s'il existe des risques qui n'ont pas encore été identifiés ». Les autres commentaires sont :

- Un autre 4 % de la population est d'accord avec l'idée que « le gouvernement réglemente la biotechnologie plus que d'autres secteurs » (73 % sont d'accord maintenant);
- Un autre 4 % de la population est d'accord avec l'idée de « mener d'autres recherches sur les impacts à long terme pour la santé et l'environnement avant de permettre toute utilisation future de la biotechnologie » (87 % sont d'accord maintenant);
- Un 5 % additionnel est d'accord avec l'idée « de moins utiliser la biotechnologie jusqu'à ce qu'on en connaisse plus sur ce domaine » (72 % sont maintenant d'accord);
- environ 10 % de la population est en désaccord avec l'idée qu'on « en connaît assez sur l'innocuité des produits fabriqués à l'aide de la biotechnologie pour permettre leur utilisation » (54 % sont maintenant en désaccord)<sup>82</sup>.

## 2.5 Structure de l'industrie et structure du capital

L'industrie canadienne de la biotechnologie est bien placée pour aider le Canada à réussir et à être un chef de file dans cet environnement de plus en plus concurrentiel, à la condition de s'attaquer à certaines faiblesses importantes : premièrement, améliorer le processus de transfert technologique de manière à garantir que la PI soit solidement protégée. Deuxièmement, multiplier les efforts pour recruter des gestionnaires expérimentés. Et troisièmement, privilégier le financement des étapes de développement pour lesquelles un manque a été identifié. Voici un aperçu du secteur industriel :

- Le Canada compte, proportionnellement, deux fois plus d'entreprises de biotechnologie que les États-Unis. C'est une situation positive qui démontre que les innovateurs s'orientent vers la commercialisation des nouvelles découvertes. Toutefois, cette situation génère des faiblesses car toutes ces petites entreprises doivent se partager les ressources financières disponibles. Des données démontrent, plus loin dans le document, que les compagnies canadiennes ont peut-être été lancées prématurément, affaiblissant ainsi leur position concurrentielle.
- La plupart des entreprises sont petites (352 ou 72 % ont moins de 50 employés; sur ces 352, 243 en comptent moins de 10 et 153 moins de cinq employés). Plusieurs de ces petites entreprises reçoivent seulement du capital de démarrage ou des fonds par des anges financiers et fonctionnent à l'intérieur d'établissements gouvernementaux ou d'établissements d'enseignement. Leur capacité de croissance est limitée et le taux de roulement est élevé. Les moyennes entreprises (50 à 149 employés) et les grandes entreprises (plus de 150 employés) représentent respectivement 15 % et 13 % du nombre des entreprises (voir le Tableau 17 ci-dessous).
- Les grandes entreprises, qui représentaient seulement 13 % des entreprises en 2003, enregistrent 64 % des revenus en biotechnologie, mais seulement 20 % des dépenses en R et D. Les moyennes entreprises ont enregistré 24 % des revenus et 47 % des dépenses en R et D. Les petites entreprises ont récolté 12 % des revenus, mais comptent pour 33 % des dépenses en R et D.
- Le segment de la biotechnologie a connu une croissance constante pendant plusieurs années. En 2003, il y avait 490 entreprises novatrices en biotechnologie au Canada, une augmentation de 31 % par rapport aux 375 entreprises en 2001, et une augmentation de 74 % par rapport aux 282 en 1997. Ensemble, ces 490 entreprises ont généré des revenus de 3,8 milliards de dollars en 2003. Leurs dépenses en R et D ont également augmenté pour atteindre 1,5 milliard de dollars. Malgré l'augmentation du nombre de compagnies, le nombre d'employés pour ce secteur n'a pas changé (environ 12 000 personnes).
- La majorité des entreprises canadiennes de biotechnologie (53 %) sont dans le domaine de la santé humaine.
- En 2003, plus de 74 % des entreprises novatrices en biotechnologie étaient concentrées dans les trois provinces les plus peuplées : le Québec (30 %), l'Ontario (26 %) et la Colombie-Britannique (19 %). Proportionnellement à leur population, le Québec, la Colombie-Britannique et les Prairies

<sup>82</sup> Stratégie canadienne en matière de biotechnologie : Recherche sur l'opinion publique au sujet des questions de biotechnologie – 5<sup>e</sup> vague (décembre 2001).

comptent environ le double du nombre d'entreprises par rapport à l'Ontario, à l'Alberta et aux provinces de l'Atlantique. Plus de 85 % des revenus en 2003 ont été récoltés dans les provinces qui totalisent le plus grand nombre d'entreprises. L'Ontario domine avec le plus de revenus (53 %), suivi de la Colombie-Britannique (20 %) et du Québec (13 %).

- Les entreprises ontariennes tirent les revenus les plus élevés dans le secteur de la biotechnologie. Le Québec compte le plus grand nombre d'entreprises biotechnologiques et d'employés, et dépense le plus en R et D.
- 85 entreprises (17 %) sont cotées en bourse et ont une capitalisation boursière d'environ 18 milliards de dollars (en 2003). Les dix principales entreprises représentent environ 70 % de toute la capitalisation boursière.
- Entre 1997 et 2003, les exportations en biotechnologie ont presque triplé, de 311 millions de dollars à 992 millions de dollars.

**Tableau 17 : Répartition des entreprises canadiennes de biotechnologie par région, taille, nombre d'employés et revenus, 2003**

	Entreprises novatrices de biotechnologie	Employés dans les activités reliées à la biotechnologie	Revenus en biotechnologie (M \$CAN)	Dépenses en R et D en biotechnologie (M \$CAN)
<b>Région</b>				
Canada	490	11 863	3 842	1 487
Québec	146	3 700	480	490
Ontario	129	3 508	2 026	453
Manitoba	21	1 213	145	56
Saskatchewan	34	337	94	23
Alberta	44	727	298	88
Colombie-Britannique	91	2 173	779	370
Provinces de l'Atlantique	25	206	21	7
<b>Taille</b>				
Petites (0 à 49 employés)	352	3 619	468	495
Moyennes (50 à 149 employés)	77	3 746	909	699
Grandes (150 employés et plus)	61	4 498	2 466	293

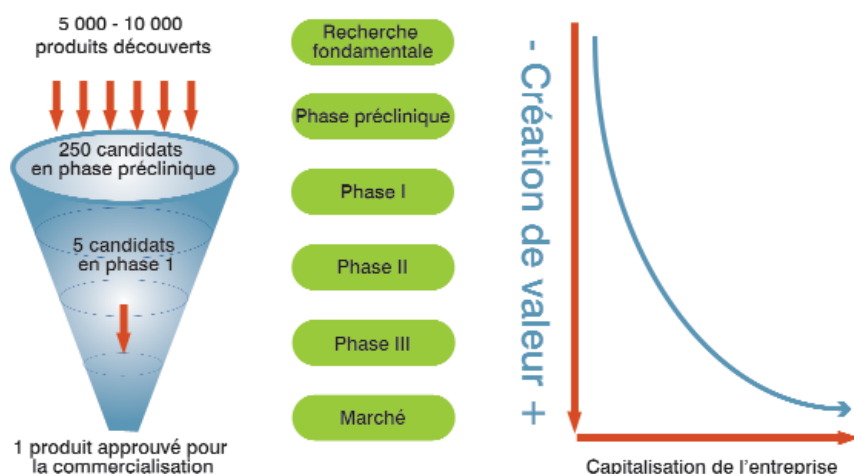
Source : Statistique Canada, *Enquête sur l'utilisation et le développement de la biotechnologie, 2003*.

## 2.6 L'évaluation des entreprises : la chaîne de valeur biopharmaceutique

Un concept important pour la compréhension du développement et de l'évaluation des entreprises biopharmaceutiques est la chaîne de valeur (Figure 6). La majorité des entreprises en développement sont des utilisateurs nets de fonds jusqu'à ce qu'elles mettent au point des produits ou des services. Lorsque les produits potentiels réussissent à franchir l'étape de la recherche pour devenir un produit ou un service commercialisable, la valeur de l'entreprise augmente et le risque de développement est réduit. Cette valeur est représentée par la capitalisation de l'entreprise. La valeur est basée sur les prévisions de valeur commerciale future et la probabilité de succès. Ainsi, lorsque le développement des produits progresse, le nombre de candidats diminue, pour ne conserver que les meilleurs et la probabilité de commercialiser un produit augmente. Cette augmentation de la valeur justifie les fortes augmentations en capital fourni aux entreprises pendant leur croissance.

Un des problèmes de la commercialisation est que les entreprises canadiennes de biotechnologie sont sous-capitalisées. Le tableau ci-dessous démontre que les revenus pour toute l'industrie (en 2003) se sont élevés à environ 3,8 milliards de dollars, ou juste assez pour commercialiser avec succès deux ou trois médicaments à l'échelle mondiale<sup>83</sup>.

**Figure 6 : La chaîne de valeur — Risque, évaluation et réussite du développement de produits**



Source : Comité directeur de la CRT.

Mais, comme indiqué précédemment (Portefeuille canadien de produits, par phase, Tableau 3), l'industrie pharmaceutique canadienne a en fait 14 médicaments commercialisés, 16 autres médicaments sont en attente d'approbation réglementaire et 42 autres en phase III d'essais cliniques.

**Tableau 18 : Statistiques du secteur de la biotechnologie**

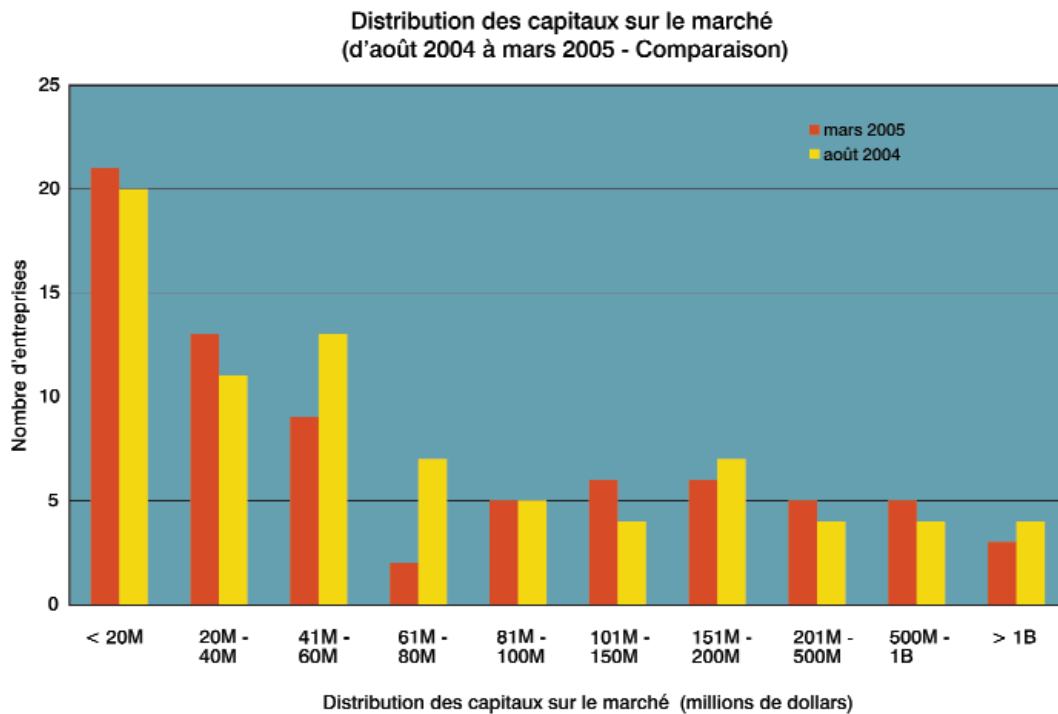
Année	Nombre d'entreprises	Total des revenus (M \$CAN)	Total des dépenses en R et D (M \$CAN)	Nombre total d'employés
1997	282	813	494	9 019
1999	358	1 948	827	7 748
2001	375	3 569	1 337	11 897
2003	490	3 821	1 487	11 931

Source : Statistique Canada, *Enquête sur l'utilisation et le développement de la biotechnologie, 1997, 1999, 2001, 2003*.

<sup>83</sup> Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (R et D) estiment que le coût de commercialisation d'un nouveau médicament est de 1,3 milliards de dollars. Voir la section « *Facts you should know* », site Web à [www.canadapharma.org/home\\_e.htm](http://www.canadapharma.org/home_e.htm)

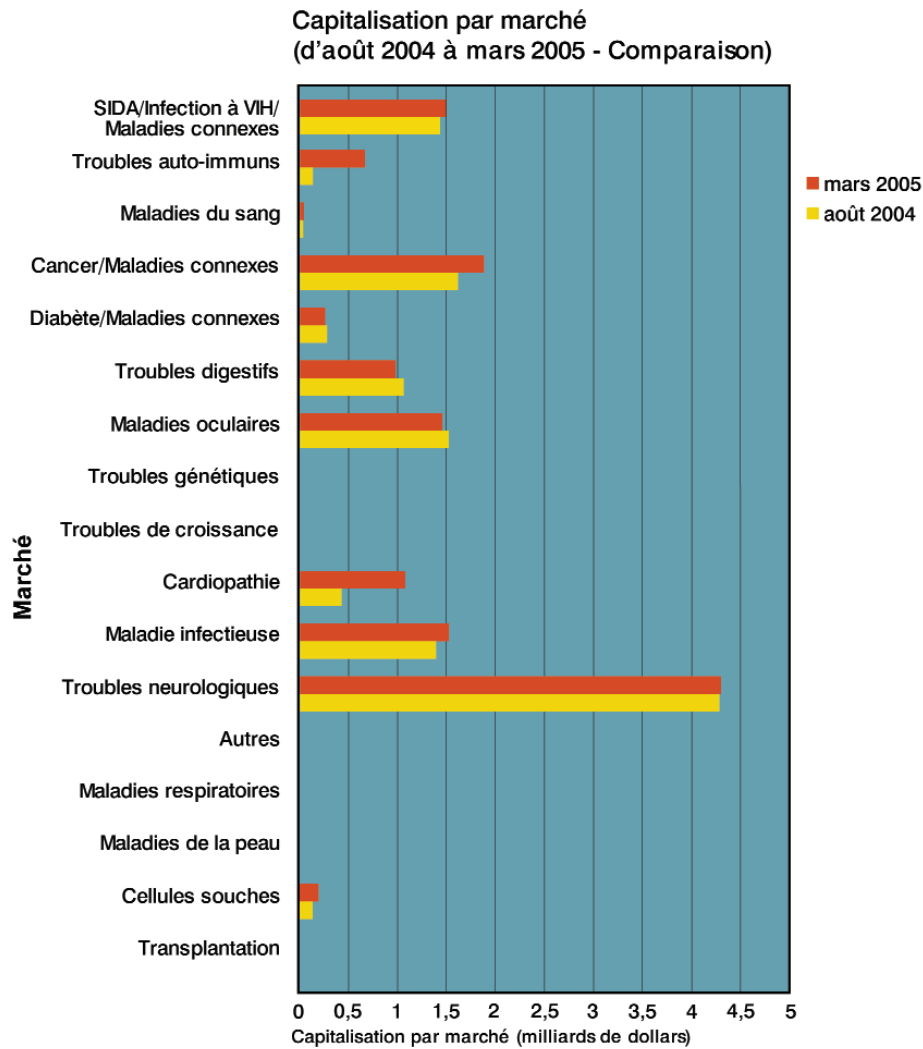
D'autres études, sur les sociétés cotées en bourse, présentent le profil de la capitalisation de l'industrie, où la plupart des entreprises (environ 50) disposent d'un capital de 100 millions de dollars ou moins et seulement trois disposent d'un capital d'un milliard de dollars ou plus. Les montants qui apparaissent dans les Figures 7 et 8 ci-dessous totalisent environ 750 millions de dollars, soit le total des montants qui ont été dépensés à chacune des étapes du développement des médicaments. Mais le coût total doit prendre en compte les montants dépensés pour les médicaments qui ont échoué à une étape du développement des produits. Les gagnants doivent payer pour les perdants. D'où la différence. Cela suggère que sur les quelques 490 entreprises de biotechnologie au Canada, seulement trois ont la capacité de devenir une multinationale. La Figure 8 indique le montant du capital investi par pathologie. Il est clair que quelques-uns des domaines de recherche les plus prometteurs n'ont pas encore capté l'attention des investisseurs et ils deviennent ainsi des tremplins pour devenir de superbes entreprises capables de commercialiser ces découvertes au niveau mondial.

**Figure 7 : Répartition des capitaux**



Source : Industrie Canada, Peter Winter, éd., *Biopharmaceutical Pipeline in Canada*, mars 2005, n° 2.

Figure 8 : Total du capital investi par traitement



Source : *idem*.

Le capital investi n'est qu'une mesure de la capacité de développement de médicaments d'une entreprise. Il est toutefois intéressant de comparer la structure de l'industrie canadienne avec celle des États-Unis, car les entreprises canadiennes conçoivent principalement, comme les entreprises américaines, des médicaments pour le marché nord-américain. En théorie, elles peuvent se procurer du capital dans les mêmes sources de fonds, dans un marché continental de plus en plus intégré. Le produit des ventes canadiennes est d'environ 11 % du produit des ventes des États-Unis et les dépenses de R et D sont d'environ 9 % des niveaux américains — ce qui suggère que les compagnies canadiennes fonctionnent au Canada à un niveau presque identique que les entreprises américaines, puisqu'ils fonctionnent dans une économie domestique dix fois plus grande que celle du Canada. En examinant les ratios de capitaux investis, une différence frappante apparaît : les entreprises de biotechnologie américaines ont une capitalisation 38 fois plus élevée que celle des entreprises canadiennes. De plus, le ratio entre le nombre des compagnies canadiennes et le nombre d'entreprises américaines est d'environ 25 %, ce qui suggère que le Canada a, proportionnellement à la taille de son économie, environ le double du nombre d'entreprises de biotechnologie par rapport à l'industrie américaine.

Le tableau ci-dessous compare le Canada, les États-Unis et l'Europe. La comparaison avec l'Europe démontre que là aussi les entreprises canadiennes ont de moins solides plateformes de commercialisation pour leurs découvertes.

**Tableau 19 : Comparaison des statistiques du secteur de la biotechnologie aux États-Unis, en Europe et au Canada (année 2004) (\$US)**

	Ratio États-Unis : Canada	États-Unis	Europe	Canada
Produit des ventes <sup>1</sup>	12	42,7MD\$	7,3MD\$	2,1MD\$
R et D annuelle <sup>1</sup>	20	15 7MD\$	4,2MD\$	0,8MD\$
Nombre d'entreprises <sup>1</sup>	3	1 444	1 815	472
Nombre d'employés <sup>1</sup>	19	137 400	25 640	7 370
Compagnies publiques <sup>1</sup>	4	330	98	82
Capitalisation boursière <sup>2</sup>	34	466MD\$	26MD\$	14MD\$

Sources :

1. *Beyond Borders, The Global Biotechnology Report, Ernst & Young, juin 2005.*

[www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology\\_Report\\_2005\\_Beyond\\_Borders](http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_Report_2005_Beyond_Borders)

2. *Biotech 2005, Industry Review and Outlook, Burrill & Company, octobre 2005.*

[www.burrillandco.com/pdfs/gsb\\_laguna\\_2005.pdf](http://www.burrillandco.com/pdfs/gsb_laguna_2005.pdf)

Pour comprendre pourquoi la structure de l'industrie biotechnologique canadienne rencontre un problème de développement si important exige une compréhension de la manière dont l'industrie crée de la valeur et des conditions dans lesquelles elle fonctionne.

### 2.6.1 La concentration géographique (les grappes)

La concentration des entreprises du secteur de la haute technologie et des services de soutien complémentaires dans des zones géographiques (ou grappes) est en forte corrélation avec la compétitivité de l'industrie. Les grappes augmentent la productivité des entreprises, influencent le rythme de l'innovation et encouragent la formation des nouvelles entreprises. Ces grappes offrent les conditions suivantes :

- une forte base universitaire avec des recherches de haute qualité et de niveau international;
- un environnement qui permet la transformation des résultats de la recherche en produit commercialisable;
- un bassin de travailleurs et de savoirs suffisants, nécessaire à l'expansion commerciale et scientifique;
- une infrastructure industrielle appropriée;
- des possibilités de collaboration et d'alliances;
- la protection de la PI;
- la disponibilité du capital-actions;
- une politique gouvernementale positive pour l'industrie.

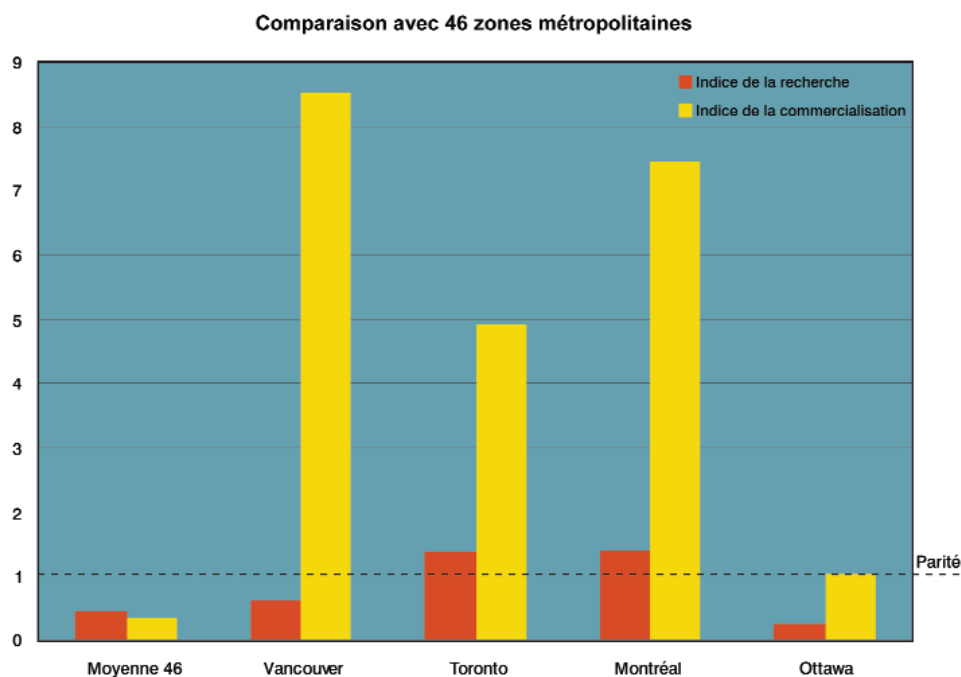
Le gouvernement fédéral a reconnu l'importance des grappes pour la commercialisation en intégrant à l'approche gouvernementale pour l'innovation l'objectif de travailler avec les communautés locales pour stimuler la création de grappes additionnelles.

Aux États-Unis, neuf importantes grappes biotechnologiques (dans les 51 régions métropolitaines) sont des chefs de file, puisqu'elles ont une concentration suffisante d'entreprises novatrices dans un environnement où les universités ou les laboratoires du gouvernement ont de fortes capacités de recherche. Elles ont accès à l'investissement continu du secteur privé dans le développement des produits et elles ont constamment démontré leur capacité de convertir la recherche en de nouvelles entreprises de biotechnologie efficaces. Cinq des neuf meilleures grappes — les chefs de file (Boston et San Francisco) et trois autres régions où la biotechnologie se développe rapidement (San Diego, Seattle et Raleigh-Durham) — représentent une forte proportion de la croissance des nouvelles entreprises. Ensemble, elles représentent 75 % des fonds industriels, 74 % de la valeur des contrats de recherche et

56 % des nouvelles entreprises de biotechnologie. Jusqu'à maintenant, aucune des 42 autres plus grandes régions aux États-Unis n'a développé une concentration aussi importante d'activités de biotechnologie<sup>84</sup>.

La croissance des grappes pourrait également aider à s'attaquer aux faiblesses identifiées des entreprises canadiennes de biotechnologie, car elles permettent aux entreprises d'avoir la concentration nécessaire de personnes compétentes en commercialisation, en financement et en propriété intellectuelle. De plus, elles favorisent les communications entre les universitaires et les entreprises. Les grappes sont présentes dans toutes les provinces et toutes les principales villes du Canada. Toutefois, quatre provinces présentent actuellement la plus grande concentration d'entreprises dans le secteur biopharmaceutique, ce qui se compare avantageusement, en nombre d'entreprises, avec les États américains qui ont de solides activités en biotechnologie<sup>85</sup>.

Figure 9 : Comparaison des grappes canadiennes avec 46 grappes américaines



Source : Étude de grappes technologiques convergentes TIC/SV : Étude comparant les technologies de l'information et des communications (TIC) et les sciences de la vie (SV), ainsi que leurs convergences dans de nouvelles grappes technologiques, à Vancouver, Toronto, Montréal et Ottawa, (janvier 2005).

L'étendue du mandat pour le présent rapport ne comportait pas une analyse complète de toutes les grappes au Canada et de leur potentiel. Toutefois, une étude récente a comparé quatre grappes canadiennes (Montréal, Ottawa, Toronto et Vancouver) avec celles aux États-Unis. La comparaison était fondée sur une série de critères de recherche (montant du financement pour la recherche, nombre de brevets) et sur une série de critères de commercialisation (capital de risque, valeur des alliances de recherche, nouvelles entreprises et entreprises ayant plus de 100 employés). Les quatre grappes canadiennes ont un bon résultat par rapport à la moyenne des 46 petites grappes, autant en fonction de la recherche, qu'en fonction de la commercialisation.

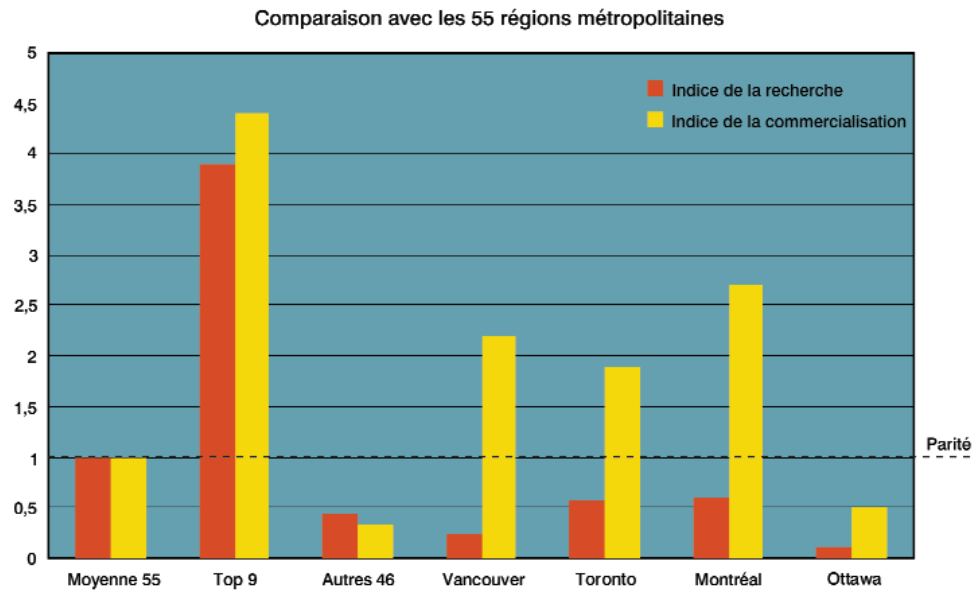
<sup>84</sup> Joseph Cortwright et Heike Mayer. « *Signs of Life: The Growth of Biotechnology Centres in the US* », *The Brookings Institution Center on Urban and Metropolitan Policy* (2002), p. 5, résumé.

<sup>85</sup> Ernst & Young. « *Beyond Borders* (2005) », *Top Biotechnology Centres*.



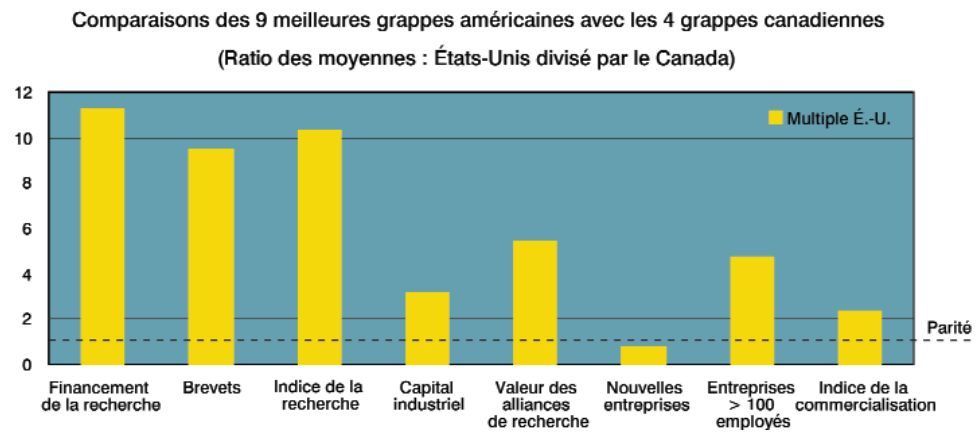
Toutefois, si les neuf principales grappes américaines sont ajoutées à la moyenne, ces neuf grappes importantes obtiennent un bien meilleur pointage que celui des grappes canadiennes (Figure 10). Trois des grappes canadiennes sont concurrentielles pour l'indice de la commercialisation, mais pas au niveau de l'indice de la recherche.

**Figure 10 : Comparaison des grappes canadiennes avec toutes les 55 grappes américaines**



Source : idem.


**Figure 11 : Comparaison des grappes canadiennes avec les neuf grappes américaines clés**



Source : idem.

Si le Canada est comparé avec les grappes américaines importantes, l'indice de la recherche américain est 10,3 fois plus élevé et l'Indice de la commercialisation est 2,4 fois plus élevé que celui des grappes canadiennes (Figure 11).

Ainsi, les neuf grappes importantes seraient les principaux concurrents puisqu'elles surclassent les grappes canadiennes. De plus, les grappes américaines ont une plus grande maturité. Récemment, l'Ontario, a annoncé la création de son Programme d'innovation en biotechnologie et de son centre de commercialisation MaRS. Le Canada a encore du chemin à faire avant que ces grappes n'atteignent le niveau de performance de principaux centres américains de biotechnologie.



Les grappes de Toronto et de Montréal présentent le potentiel pour atteindre la performance des grappes américaines importantes, car elles ont les capacités de recherche, la diversité et la solidité. De plus, elles alimentent à long terme les nouvelles grappes. Toronto, par exemple, a la plus grande faculté de médecine en Amérique du Nord. La production de publications approuvées par ses pairs dans cette zone géographique, telle que citée dans MEDLINE, est plus élevée que celle de tout autre centre médical au monde. Le *Hospital for Sick Children* a également la plus grande installation informatique conçue pour la recherche en biotechnologie au Canada.

## 2.7 Catalyseurs importants de l'industrie biopharmaceutique

**L**es industries fondées sur le savoir, comme l'industrie biopharmaceutique, possèdent des caractéristiques qui sont importantes pour leur réussite et distinctes de celles des industries traditionnelles.

Ces caractéristiques :

- sont dictées par la technologie et la science;
- fournissent des taux de croissance élevés;
- offrent des taux de rentabilité élevés des fonds propres;
- entretiennent une orientation mondiale;
- exigent des compétences humaines en technologie et en développement des affaires;
- exigent un capital de risque patient à plus long terme pour compléter le développement, car le financement par emprunt n'est pas pertinent pour cette industrie;
- nécessitent la participation et la collaboration des intervenants spécialisés de tous les secteurs, incluant les experts en R et D. des universités et des laboratoires publics, les représentants de l'industrie, le gouvernement et le milieu de l'investissement.

Les principaux facteurs qui assurent le succès de l'innovation biotechnologique ont été identifiés dans le cadre de plusieurs études. Ces facteurs comprennent :

- la demande du marché mondial;
- l'accès à la technologie;
- l'accès au capital de risque;
- un personnel compétent en affaires et en sciences ;
- un transfert technologique efficace;
- les grappes et les incubateurs d'entreprise pour favoriser le développement;
- l'attractivité d'investissement;
- une solide protection de la PI.

### 2.7.1 Accès à la technologie

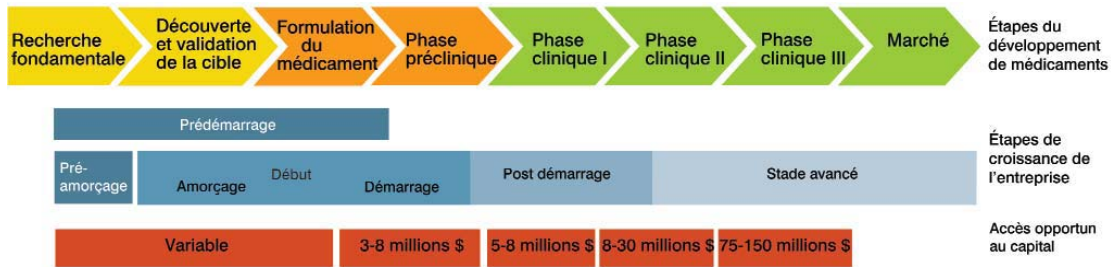
L'accès aux nouvelles technologies et aux percées scientifiques est à la source des possibilités d'innovation. L'industrie biopharmaceutique s'appuie sur un grand nombre de découvertes et de biotechnologies habilitantes, qui stimulent l'innovation et qui seront la source de la valeur économique future. La plupart des pays développés augmentent leurs investissements et élaborent des stratégies afin de tirer profit des innovations.

## 2.7.2 Accès au capital

Le développement de médicaments exige une abondance de capitaux d'investisseurs patients, puisqu'il faut de 8 à 12 ans et des millions de dollars avant qu'une entreprise de biotechnologie puisse soumettre une demande d'homologation pour son premier produit. Une entreprise type peut avoir des besoins financiers allant jusqu'à 2 millions de dollars au cours des deux premières années d'opérations, pour atteindre 5 à 10 millions de dollars pour les deux années suivantes. Les besoins en capital des années ultérieures dépendront du marché thérapeutique ciblée, du nombre de médicaments en développement et des stratégies de fabrication et de promotion, qui peuvent faire augmenter la facture à plus de 10 millions de dollars par année. De plus, lorsque le développement progresse avec succès, un financement beaucoup plus élevé est nécessaire pour les essais cliniques avancés et pour la fabrication (Figure 12 et Tableau 20). En raison de la structure du secteur, le financement par emprunt n'est généralement pas approprié.

La plus forte proportion du financement pour la recherche provient du gouvernement et des subventions institutionnelles. Les entreprises en pré-démarrage ou post-démarrage obtiennent une bonne partie de leurs fonds d'amorçage et de démarrage des universités, des gouvernements, d'anges financiers et du capital de risque. Le capital de risque et les alliances stratégiques sont les principales sources de financement pour les entreprises en démarrage ou en post-démarrage. Pour une entreprise en post-démarrage, l'achèvement des essais cliniques de la phase II démontre habituellement la première validation de la valeur du produit pour l'entreprise. Les entreprises qui sont à un stade avancé utilisent une combinaison de financement public par capital actions, d'alliances stratégiques avec des grandes entreprises pharmaceutiques, de fonds industriels et de quelques subventions publiques. En général, ces fonds sont suffisants pour mener à terme le développement.

Figure 12 : Besoins par étape de développement d'un produit biopharmaceutique



Source : Comité directeur de la CRT.

Pendant les 10 premières années de développement, les sources de capitaux pour les entreprises de biotechnologie sont de 10 % de capital de risque, 40 % en capital actions et 50 % par des grandes entreprises pharmaceutiques<sup>86</sup>. Toutefois, la synchronisation pour l'entrée des capitaux est essentielle. Au début du développement, ce sont généralement les capitaux de risque qui permettent à l'entreprise de traverser la période critique de validation des travaux. Ensuite, l'utilisation de capital action et d'alliances stratégiques deviennent plus communs. Pendant les premières étapes d'une entreprise, de faibles investissements peuvent créer une forte valeur incitant souvent certaines entreprises à utiliser une stratégie qui vise à repousser les alliances stratégiques et le recours au capital actions jusqu'à ce qu'elles puissent démontrer leur valeur et ainsi conserver pour elles une plus grande proportion de leur équté.

<sup>86</sup> « *Biopharmaceutical Sector Competitiveness Framework* », *Industry Technology Roadmap Initiative*, travail préliminaire, Industrie Canada (mai 2000).

Pendant les tables rondes de consultations de la CRT avec les PDG de l'industrie, l'absence de capital de risque pour le développement de médicaments a été identifiée comme étant un obstacle sérieux à la commercialisation. En clair, il existe des mécanismes pour appuyer la phase de recherche (subventions de recherche octroyées par le gouvernement) et les premières étapes du développement. Toutefois, une zone grise apparaît entre l'étape de préamorçage/amorçage, et l'étape de croissance et de développement pour lesquelles les fonds publics ne sont plus disponibles et pour lesquelles les investisseurs privés évaluent l'investissement trop risqué ou trop important. Les participants responsables de la commercialisation ne prétendent pas que le problème du financement des nouvelles entreprises axées sur l'innovation est un problème général, mais ils le situent plutôt dans la *phase de transition après le démarrage*.

**Tableau 20 : Besoins et source du capital et utilisation des fonds en fonction du stade de développement de l'entreprise**

Étape	Étape de recherche		Étape de début		Après-démarrage	Stade avancé
	Recherche fondamentale	Préamorçage ou idée commerciale	Amorçage	Démarrage	Croissance	Croissance
Investissements nécessaires	Variable	0,1-0,5 M\$	0,5-1,5 M\$	3-8 M\$	5-40 M\$	75-150 M\$
Source des fonds	Gouvernement et autres subventions de recherche	Subventions de recherche, Individus	Subventions de recherche, fonds privés de capital de risque et les anges financiers	Capital de risque, subventions universitaires	Capital de risque, capital actions, alliances stratégiques	Alliances stratégiques, capital actions
Utilisation des fonds	Recherche fondamentale et brevetable	Recherche appliquée pour tester l'idée commerciale	Confirmer les prototypes et la PI commercialisables	Test préclinique initial du produit	Croissance pour répondre aux exigences de réglementation relatives pour tester l'efficacité et l'innocuité du produit; Phase préclinique jusqu'au début de la phase II	Fin de la phase II jusqu'à l'essai clinique de la phase III; une certaine infrastructure de fabrication

Source : Comité directeur de la CRT.

### 2.7.3 Gestion, compétences et expérience scientifiques

Pour progresser efficacement à toutes les phases de la commercialisation, il est nécessaire de pouvoir compter sur de fortes équipes de gestion, qui offrent une combinaison d'aptitudes et d'expériences techniques, financières, cliniques, réglementaires, d'affaires et de marketing. Cette combinaison comprend de l'expérience en planification stratégique, en mise en œuvre de plans de développement des produits, en financement, en la fabrication et en commercialisation. *Ces aptitudes sont habituellement absentes dans la plupart des entreprises en démarrage, puisque ces postes sont comblés par les chercheurs.*

De plus, l'entreprise doit avoir une orientation mondiale, puisqu'en général une entreprise ne peut pas justifier l'investissement nécessaire au développement d'un produit seulement pour le marché canadien. Elle doit réussir à conquérir les marchés plus importants des États-Unis et de l'Europe. Il est donc essentiel d'avoir des connaissances et de l'expérience relatives aux exigences réglementaires internationales, sur les pratiques de la commercialisation et sur le fonctionnement des entreprises étrangères. *L'absence de gestionnaires expérimentés a été identifiée comme étant un des points faibles des entreprises biopharmaceutiques canadiennes.*

Les participants aux tables rondes de la CRT ont identifié le manque de cadres supérieurs expérimentés dans le développement commercial de produits et en croissance d'entreprises, comme plus grand obstacle pour la compétitivité de ce secteur. De telles personnes orientent la croissance de l'entreprise et le passage des produits par le processus de commercialisation jusqu'au marché. Ces gestionnaires doivent non seulement élaborer et exécuter le plan stratégique de développement des produits et affronter les obstacles réglementaires et techniques, mais ils doivent aussi gérer la fabrication, réunir des fonds et développer des alliances pour assurer le succès commercial.

*Il importe de préciser qu'un des rôles les plus importants des cadres supérieurs consiste à gérer l'écart culturel dans l'entreprise en démarrage, lorsqu'elle progresse de l'étape de la recherche vers l'étape de la commercialisation.* La plupart des entreprises en démarrage se forment dans l'environnement de recherche universitaire, là où la recherche et la création de savoirs dominant. Même les Bureaux de liaison entreprises-universités, qui se concentrent sur le transfert technologique, fonctionnent dans une culture universitaire. Toutefois, la réussite du développement exige des compétences et une expérience commerciale distinctes — ce sont les gestionnaires expérimentés décrits plus haut. Le Canada est confronté à une pénurie de ce type de gestionnaires car les grandes entreprises pharmaceutiques, où de telles compétences sont traditionnellement acquises, ne transfèrent pas les cadres dynamiques vers des sociétés dérivées, un procédé courant dans le secteur des télécommunications.

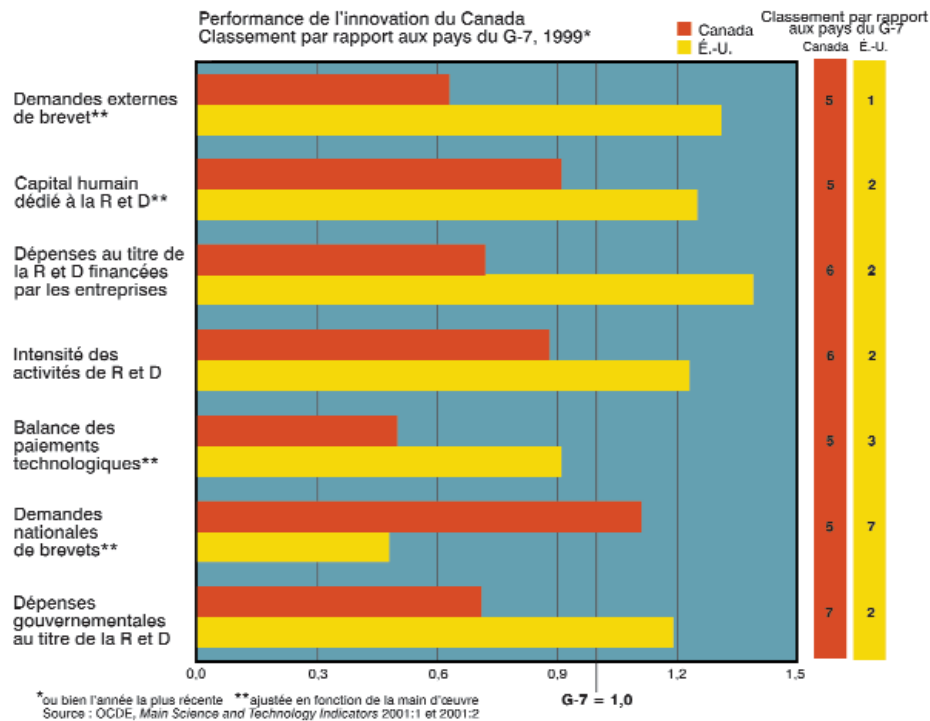
Par le passé, comme expliqué plus haut, le gouvernement a grandement soutenu le renforcement des compétences scientifiques nécessaires autant à l'étape de l'expertise universitaire qu'à l'étape technique du laboratoire. *Toutefois, peu de mesures ont été mises en place pour former des gestionnaires expérimentés.* Le Québec a modifié son infrastructure fiscale pour aider au recrutement des cadres supérieurs et du personnel scientifique étranger en les dispensant de payer une partie de l'impôt provincial sur le revenu pendant cinq ans. Ce congé fiscal s'applique également aux experts étrangers qui se spécialisent dans la « gestion ou le financement d'activités liées à l'innovation, à la commercialisation internationale et au transfert des technologies de pointe ». En 2004, le Conseil des ressources humaines en biotechnologie a identifié un écart similaire en matière de ressources humaines et a entrepris de faire des recommandations et de suggérer des mesures pour régler cette faiblesse<sup>87</sup>.

#### **2.7.4 Le déficit en matière d'innovation au Canada**

Le Canada ne profite pas encore pleinement de ses investissements en R et D. Par rapport à d'autres chefs de file internationaux, le Canada présente un « déficit en matière d'innovation » quand il est évalué en fonction de plusieurs critères de mesure de l'innovation. Alors que le Canada crée beaucoup d'opportunités, il n'arrive pas à en tirer profit et à conserver la valeur à long terme. La performance du Canada est presque au bas de l'échelle des pays du G-7, en raison d'un déficit continu en matière d'innovation mesuré en fonction du nombre de brevets internationaux octroyés, de l'intensité de la recherche et du développement, de la balance des paiements en matière technologique, des dépenses d'entreprises attribuées à la recherche et au développement, et du capital humain dédié à la R et D. Les pays chefs de file investissent deux ou trois fois plus dans les activités de R et D, en proportion du PIB (Figure 13).

<sup>87</sup> « *Converging Science and Leadership: The Key to the Future* », étude du Conseil des ressources humaines en biotechnologie (2004).

Figure 13 : Le déficit en matière d'innovation au Canada — Les dépenses en pourcentage du PIB



Les chercheurs canadiens et les Bureaux de liaison entreprises-université sont orientés vers l'innovation et la commercialisation, comme le démontre le grand nombre d'entreprises en démarrage. Toutefois, des indices suggèrent que les entreprises en démarrage se forment à des étapes plus précoces qu'aux États-Unis, à cause de l'écart dans le financement à l'étape d'amorçage nécessaire au renforcement de la PI, pour l'achèvement de la preuve de principe et pour l'évaluation du potentiel commercial. Par conséquent, ces entreprises ont des portefeuilles plus faibles en matière de brevets et de produits et elles sont désavantagées quand elles cherchent à obtenir du capital de risque pour le développement des produits.

La recherche est le carrefour où toutes les connaissances transitent. Toutefois, financer la recherche sans mettre proportionnellement l'accent sur la commercialisation, est stérile à long terme. La commercialisation génère l'argent qui stimule l'innovation et finance d'autres recherches novatrices. Où est le rendement des investissements ? La commercialisation permet de conserver des avantages, comme des emplois à valeur ajoutée, du capital et de la production, et la chance de renverser la tendance de l'exode des cerveaux. Elle offre également aux Canadiens l'occasion d'être les premiers à tirer profit des innovations. Le gouvernement a également offert un soutien important à la recherche et au développement — il doit maintenant mettre en place des mesures incitatives pour encourager et faciliter la commercialisation de la recherche canadienne au Canada, par les Canadiens.

## 2.8 Les opportunités

### 2.8.1 Le processus de développement de médicaments change

La recherche fondamentale est en train d'épuiser son potentiel; elle se concentre sur les 500 sites cibles bien connus dont la PI est mal protégée, produisant ainsi un grand nombre de produits semblables ou similaires. Il y a peu de cibles diversifiées de maladies et plusieurs n'ont pas d'intérêt thérapeutique. De plus, nous avons une mauvaise compréhension de la maladie. Il semble que la génomique offrira des milliers de nouvelles cibles qui seront utilisées dans la conception de nouveaux médicaments. Il est prévu que la

génomique augmentera le nombre de cibles de 500 à 10 000 et même 20 000. Bien que les chercheurs aient déjà conçu quelques médicaments à l'aide de l'élaboration rationnelle de médicaments, ce processus peut être considéré comme rudimentaire par rapport à ce qui est attendu de la génomique et de la protéomique.

Actuellement, la génomique a ses propres limites. Tout comme les technologies monoclonales et de recombinantes du passé, la génomique a fourni un puissant outil pour la découverte et le développement de médicaments. Mais, tout comme ces technologies, la génomique n'aura probablement pas une incidence importante sur le marché pharmaceutique avant une dizaine d'années. Ironiquement, la génomique a fourni exactement ce que l'industrie biopharmaceutique a voulu — plusieurs nouvelles cibles, mais sans les outils qui permettent de comprendre, de valider et de définir ces cibles.


Au début, on s'attendait à ce que l'analyse de l'expression génétique soit un instrument puissant dans la compréhension de la fonction génétique (l'expression génétique reflète la quantité d'activation/désactivation d'un gène, sur la base des niveaux d'ARN). De plus, les chercheurs ont espéré que la protéomique, qui peut caractériser les protéines ou les produits génétiques dans une cellule, puisse clarifier comment les gènes influencent la santé et la maladie.

Il est maintenant clair que le fait de connaître quels gènes sont désactivés dans un échantillon ne clarifie pas assez leurs activités. Plusieurs limites doivent être dépassées. La protéomique continue d'être une technologie avec un rendement relativement bas et elle ne peut pas encore dévoiler toutes les protéines dans un échantillon. Certaines protéines sont difficiles à trouver. La protéomique et l'expression génétique sont aussi entravées par le fait que les protéines ou l'ARN les plus faciles à trouver sont souvent les plus communs, considérés comme étant des molécules domestiques, présentes dans bien des types de cellules. Les molécules domestiques créent beaucoup de bruit de fond, ce qui rend difficile la recherche des gènes plus rares et plus importants qui sont exprimés. De plus, les protéines subissent des modifications post-traductionnelles, ce qui modifie leur structure.

Quand il s'agit de l'état des savoirs médicaux et scientifiques actuels, deux faits doivent être soulignés. Tout d'abord, au niveau global, notre connaissance de la physiologie de l'organisme n'est pas bonne, et ensuite, notre connaissance au niveau local (les processus cellulaires) est très faible. Les cellules de l'organisme communiquent, se régulent et se régénèrent continuellement. Notre compréhension de la myriade de fonctions cellulaires et de métabolites est faible, en raison de la difficulté d'accès au milieu cellulaire, des limites des technologies actuelles et de la complexité de la cellule.

On espère toujours que les nouvelles cibles de recherche seront un pas en avant dans la découverte de médicaments et que plusieurs cibles seront des percées décisives. De plus, mise à part leur valeur dans la découverte et la validation des cibles, les outils génomiques peuvent avoir une incidence majeure sur l'optimisation des composés prometteurs et des essais cliniques. La génomique offre des outils utiles tels que les signatures protéiques et géniques de la toxicité, la réaction aux médicaments, les profils de maladies et les manières d'éliminer les composés qui pourraient avoir de multiples cibles biologiques.

L'expression génétique, l'expression des protéines et la détermination des niveaux métaboliques sont des domaines qui émergent en tant que sources prolifiques pour la prévision, le diagnostic et les biomarqueurs de réaction aux médicaments. Ces biomarqueurs forment la base des produits utiles et ils sont utilisés dans les essais cliniques pour guider la sélection des patients et/ou les posologies optimales. Plusieurs groupes sont en train d'évaluer l'expression des cibles pour les maladies telles que le cancer, pour identifier les caractéristiques différentielles qui pourraient prédire une réponse éventuelle de la maladie à la pharmacothérapie ou à la chirurgie. Les marchés potentiels des nouvelles technologies incluent des services de diagnostic, des agents et des instruments thérapeutiques (séquences d'ADN, instruments, microdépôts d'ADN). D'autres applications incluent les empreintes génétiques (judiciaires), la surveillance des lieux de travail et des facteurs environnementaux, le plan de travail, la conduite et le soutien des essais cliniques.



Le processus actuel de conception de médicaments a été assez utile, mais il n'est pas approprié pour l'avenir. Il est long et coûteux, en raison de la faible compréhension de la maladie, de l'absence de capacité prédictive pour les actions des médicaments et le profil toxicologique du médicament, et de l'incapacité de choisir les patients qui pourraient en bénéficier. Parmi les conséquences, on compte le taux élevé d'attrition, le traitement de beaucoup de patients qui n'en ont finalement pas bénéficié et l'observation d'événements indésirables et d'interactions médicamenteuses tout de suite après le lancement du médicament.

Le potentiel de la génomique d'offrir beaucoup plus de produits personnalisés à des sous-populations crée deux problèmes : tout d'abord, on s'attend à ce que les ventes de tels produits soient inférieures à la valeur des médicaments vedettes; ensuite, plusieurs produits devront être conçus pendant les phases cliniques coûteuses. Le développement exige une meilleure méthodologie de sélection et l'évolution des procédures relatives aux essais cliniques afin de gérer un grand nombre de produits à un coût plus bas.

La *FDA* a abordé ce problème dans un document du mois de mars 2004<sup>88</sup>, intitulé *Innovation or Stagnation*. Elle a annoncé un plan de modernisation du développement de médicaments et des technologies biomédicales. Ce document souligne que :

**Il y a une conclusion principale : nos instruments de développement doivent faire un long chemin pour répondre à nos besoins. Nos techniques *in vitro* et animales ne peuvent plus tenir le pas avec la complexité des cibles qui sont choisies et elles sont inadéquates du point de vue de la prévision. Même les progrès de la génomique fonctionnelle et de la protéomique, qui nous offrent les cibles nécessaires et les voies d'action moléculaire, n'offrent pas la vision systémique nécessaire pour prédire les effets de la cellule, de l'organe ou de l'organisme entier.**

**La production d'une nouvelle trousse de développement des produits — qui contient des méthodes puissantes scientifiques et techniques telles que les modèles de prévision informatisés ou basés sur l'animal, les biomarqueurs pour l'innocuité et l'efficacité, et de nouvelles techniques d'évaluation clinique — est urgent afin d'améliorer la capacité de prévision et l'efficacité tout au long du chemin critique, à partir du concept de laboratoire et jusqu'au produit commercial.**

Il faut entreprendre des efforts scientifiques intenses pour moderniser le développement de nouveaux médicaments. Cela implique un changement de direction dans le travail d'essai toxicologique en amont des essais cliniques et une prévision plus précoce, et à des coûts plus bas, des problèmes possibles de toxicité et du manque d'efficacité des nouvelles entités moléculaires. À l'avenir, les essais cliniques de confirmation menés à grande échelle pourraient être remplacés par des autorisations conditionnelles et des essais continus. Les instruments principaux qui contribueront à ce processus sont la protéomique et la toxicogénomique, la toxicologie prédictive *in silico*, l'utilisation des lignées cellulaires humaines pour prédire la toxicité, la redéfinition des objectifs d'efficacité clinique à l'aide des biomarqueurs de maladie et la conception par ordinateur des systèmes modèles.

La situation offre donc des opportunités à ceux qui participent à la conception de méthodes appliquées au développement de médicaments. Le travail continue dans le domaine des nouvelles cibles, mais aussi dans le développement d'une nouvelle science capable de garantir le développement efficace de ces produits candidats.

<sup>88</sup> *US Food and Drug Administration*. « *Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products* » (mars 2004), [www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf)



### 2.8.2 La prestation de soins de santé changera

Nous devrions nous attendre à voir un changement dans la prestation de soins de santé et du modèle traditionnel d'évaluation médicale constitué de l'identification d'un symptôme, des antécédents médicaux, de l'évaluation du test diagnostique et du plan de traitement pharmacologique. Le modèle de l'avenir inclura la maintenance d'un bulletin de santé (collectif), l'évaluation des risques de santé génétiques, environnementaux et de style de vie, et l'utilisation d'un plan de santé pluriannuel intégré à des bases de données sur les patients.

La pharmacogénomique modèlera le système de soins de santé. Le potentiel en formation dans le traitement des sous-populations de patients à l'aide de thérapies plus efficaces exige l'intégration des médicaments dans la prévision et le diagnostic; tout d'abord, pour identifier les patients les plus appropriés et ensuite surveiller leur traitement. La spécificité accrue des réactions des patients à ces médicaments concentrera le diagnostic et le traitement par de petits nombres de spécialistes dans les installations de R et D.

Cette exigence crée de nouvelles opportunités pour l'industrie biopharmaceutique canadienne, en raison du fait que le système intégré de soins de santé du Canada qui met ensemble le savoir du spécialiste des caractéristiques des patients conservées dans les bases de données et les médicaments sélectifs de l'industrie. Étant donné aussi la désintégration de la structure des grandes entreprises pharmaceutiques, les nombreuses entreprises biopharmaceutiques pourront trouver un créneau important.

### 2.8.3 La restructuration de l'industrie biopharmaceutique — Une nouvelle chaîne de valeur en émergence

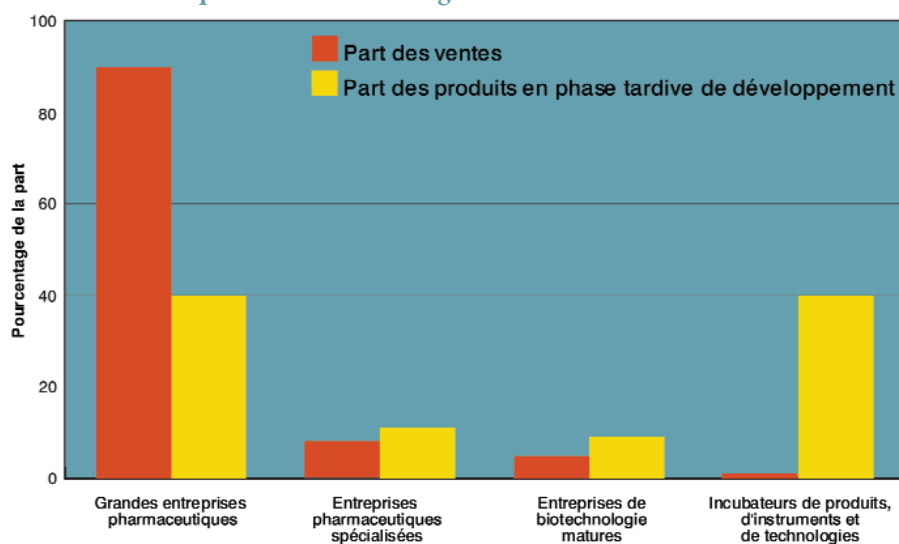
Les nouvelles technologies mèneront à la restructuration de l'industrie biopharmaceutique et offriront à cette dernière des occasions d'expansion. Les nouvelles technologies permettent un changement de paradigme attendu dans la découverte et la conception de médicaments ainsi que dans la prestation de soins de santé.

Le modèle de chaîne de valeur des « grandes entreprises pharmaceutiques » changera. À l'échelle mondiale, les grandes entreprises pharmaceutiques intégrées ont dominé l'industrie, y compris dans le développement des produits. Puisque le Canada ne possède pas une grande entreprise pharmaceutique locale avec une présence mondiale, il lui a été traditionnellement difficile de percer.

Aujourd'hui, toutefois, les grandes entreprises pharmaceutiques se confrontent à plusieurs difficultés, à partir des portefeuilles faibles en produits, en passant par l'expiration de brevet, la concurrence générique, les pratiques de promotion coûteuses et jusqu'aux défis de fixation des prix. Les investisseurs s'attendent à une croissance annuelle des grandes entreprises pharmaceutiques de 12 à 15 %. Afin de réaliser cette croissance, le modèle de chaîne de valeur des grandes entreprises pharmaceutiques s'est basé sur des dépenses de recherche élevées pour produire des médicaments vedettes nécessaires pour soutenir le volume des ventes et le prix des actions. La taille a été utilisée en tant que barrière d'entrée, mais les grandes entreprises pharmaceutiques ne peuvent pas produire la quantité de nouveaux médicaments vedettes nécessaires pour maintenir la croissance.

Les grandes entreprises pharmaceutiques font face à une lacune technologique. Leur succès historique s'est basé sur l'exploitation d'environ 500 des 1200 cibles. Toutefois, l'augmentation du nombre de cibles disponibles fournies par la génomique n'a pas engendré une augmentation proportionnelle du nombre des nouveaux produits, ce qui a eu comme résultat la diminution de la quantité de produits développés. Déjà, l'innovation se déplace des grandes entreprises pharmaceutiques vers les entreprises de biotechnologie. Les premières représentent maintenant moins de 50 % de la nouvelle production en phase avancée de développement dans le portefeuille de l'industrie et des introductions de produits NEM (nouvelles entités moléculaires), tel que le montre la Figure 14.

Figure 14 : Partage des nouveaux produits entre les entreprises pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologie



Source : B.G. James, « *Big Pharma: The Beginning of the End or the End of the Beginning?* », *Pharmaceutical Industry Dynamics*, *Decision Resources*, 5 mai 2003.

Confrontées à ces pressions, les grandes entreprises pharmaceutiques réorganisent leur modèle de chaîne de valeur, ce qui offre de nouvelles occasions d'expansion pour l'industrie biopharmaceutique canadienne. Puisque la recherche facile a été faite, les grandes entreprises pharmaceutiques se fient déjà de plus en plus aux universités pour faire la recherche, car elles ont les compétences pour aborder le problème de la complexité croissante du traitement.

De plus, les grandes entreprises sont en train de créer des alliances avec les entreprises de biotechnologie plus petites pour gagner l'accès à de nouvelles opportunités. À l'avenir, les entreprises biopharmaceutiques seront petites, rapides, souples et interreliées. Les grandes entreprises pharmaceutiques vont maintenir leur noyau d'activités, mais vont sous-traiter la recherche, les essais cliniques et le développement des produits. Par conséquent, bâtir une industrie d'entreprises plus petites, plus spécialisées et qui se développent plus rapidement sera le modèle de valeur, plutôt que l'approche traditionnelle de développement d'une entreprise mondiale intégrée. Ce nouveau modèle est prometteur pour l'avenir de l'industrie canadienne, mais pour tirer profit de cette occasion, les points faibles actuels doivent être surmontés.

## 2.9 Le processus de transfert technologique du Canada : source de faiblesse au niveau de la commercialisation

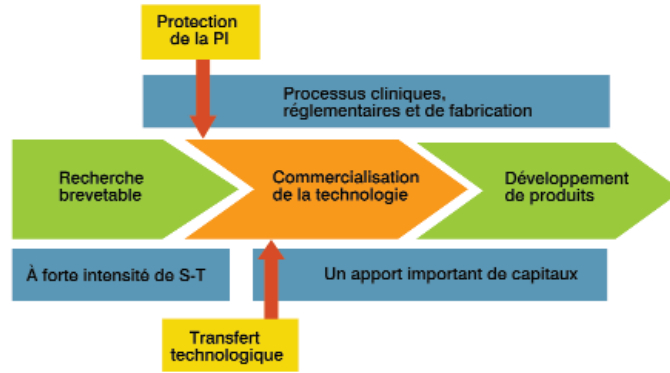
Le transfert technologique décrit un transfert formel à une autre partie des droits d'utilisation et de commercialisation des nouvelles découvertes et innovations qui sont le résultat de la recherche scientifique. Les universités transfèrent habituellement les technologies en protégeant les innovations et ensuite en octroyant des licences pour celles-ci. Les étapes majeures dans ce processus incluent la divulgation et le brevetage des innovations, conjointement avec la publication de la recherche et l'octroi de droits pour les innovations à l'industrie, en vue du développement commercial.

### 2.9.1 Le transfert technologique efficace

Afin de bénéficier des nouvelles opportunités engendrées par l'augmentation des investissements dans la recherche, le transfert technologique des universités vers le développement commercial doit se faire à temps et doit être efficace. Cela inclut la protection et le renforcement des brevets et de la PI, la validation de la preuve de

principe et l'évaluation de marché. Le processus de transfert pourrait avoir comme résultat la formation de nouvelles entreprises en démarrage ou tout simplement l'octroi de licences, mais l'entité de recherche doit avoir protégé ses découvertes d'une manière adéquate par des brevets et du savoir-faire afin de justifier la commercialisation. L'analyse de la CRT a révélé *le besoin impératif d'améliorer la protection de la PI et de renforcer le transfert technologique.*

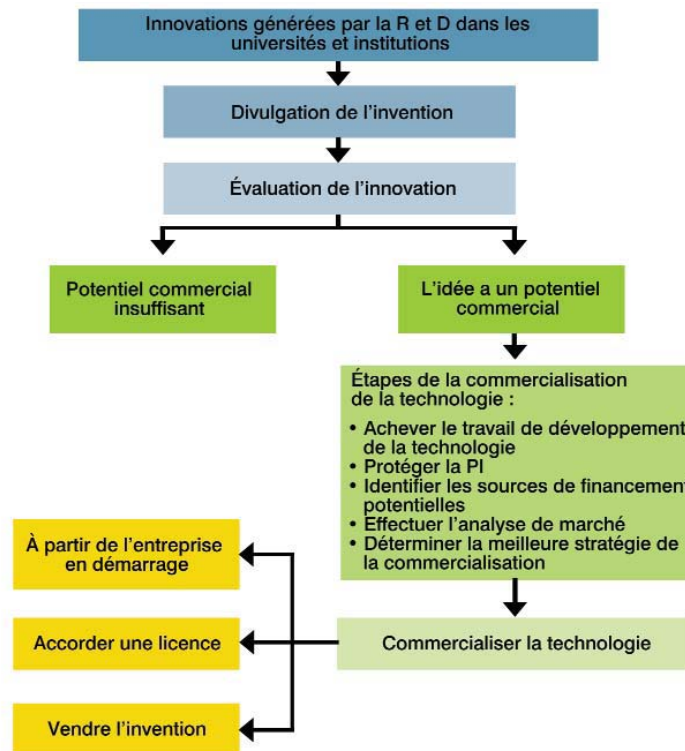
**Figure 15 : Commercialisation de la technologie — Transfert technologique et protection de la PI**



Source : Comité directeur de la CRT.

Ce processus coïncide aussi avec la formation de nouvelles entreprises pour établir une culture organisationnelle axée sur la commercialisation et pour garantir que l'attention se porte sur le développement des produits. Tandis que la recherche brevetable est à forte intensité de S-T, le développement des produits exige un apport important de capitaux (Figures 15 et 16).

**Figure 16 : Étapes de la commercialisation de la technologie**



Source : Comité directeur de la CRT.

Le Canada compte beaucoup plus que tout autre pays sur ses universités pour faire la recherche et enclencher le processus d'innovation dans le domaine des produits biopharmaceutiques. Les universités sont aussi la source de la plupart des entreprises en démarrage et du transfert technologique vers le secteur commercial. Malgré les bas niveaux du financement de la R et D dans les universités canadiennes par rapport aux pays chefs de file de l'OCDE, nous avons constaté que les chercheurs canadiens sont très efficaces et qu'ils ont une grande production tel que démontré par la qualité des citations et des découvertes scientifiques.

L'analyse présentée ci-dessous indique que les chercheurs et les Bureaux de liaison entreprises-université s'orientent fortement vers l'identification des opportunités et le transfert technologique en vue du développement commercial. Ils ont été très actifs dans la création de nouvelles entreprises, en formant proportionnellement deux fois plus d'entreprises qu'aux États-Unis. Les universités canadiennes sont aussi productives que les américaines, par dollar dépensé au titre de la recherche, mais elles réalisent des revenus de licences plus bas et moins de brevets américains leur sont émis.

**Tableau 21 : Comparaison du processus de transfert technologique dans les universités canadiennes et américaines, 1999-2003**

Nouvelles entreprises en démarrage	Les Canadiens ont créé 2,5 fois plus d'entreprises issues des travaux de recherche, par dollar dépensé au titre de la recherche.
Divulgations des inventions	Les Canadiens ont divulgué autant d'inventions par dollar dépensé et ont signé autant de licences par 1 million de dollars dépensés.
Brevets	Les Canadiens ont réussi à avoir seulement la moitié des brevets émis par 1 million de dollars dépensés.
Octrois de licences	Les Canadiens ont été aussi efficaces dans l'octroi de licences pour les inventions; toutefois, ils ont généré seulement la moitié des revenus de licence.

Source : Comité directeur de la CRT.

Considérés ensemble, ces résultats suggèrent que les nouvelles entreprises sont formées d'une manière prématurée, avant qu'elles aient eu la chance d'élaborer suffisamment ou de protéger une PI de haute qualité. Cela a comme conséquence l'émission de moins de brevets, alors que les brevets qui sont émis peuvent ne pas être assez solides. Les démarrages prématurés des entreprises mènent à l'apparition d'entreprises plus faibles avec des protections inadéquates de la PI, ce qui a comme résultat des valeurs de licence plus basses et une difficulté dans l'obtention du capital de risque pour le développement, qui aurait été plus facile si la période d'incubation avait été plus longue.

Le Conseil consultatif des sciences et de la technologie fédéral (CCST) a souligné que<sup>89</sup> :

**...les universités canadiennes sont bien placées pour renforcer la capacité d'innovation du Canada et la performance de la productivité. Les universités canadiennes peuvent jouer un rôle plus important que les universités de la plupart des autres pays du G-7, les universités américaines comprises, dans la stimulation de la croissance de l'économie nationale et pour le développement social.**

<sup>89</sup> Les investissements publics dans la recherche universitaire : comment les faire fructifier, CCST, 1999.

Toutefois, le CCST a également attiré l'attention sur le fait que les universités canadiennes sont beaucoup moins efficaces dans la production d'avantages économiques que leurs homologues américaines.

Le transfert technologique du Canada, de la découverte de médicaments vers le développement et la commercialisation de médicaments, a été évalué en fonction de plusieurs critères. Ceux-ci incluent :

- la croissance du nombre des entreprises en démarrage;
- le nombre des divulgations des inventions et le nombre et la qualité des brevets émis;
- licences et options signées;
- revenus tirés des licences.

### 2.9.2 La croissance du nombre des entreprises

Tel que le montre le Tableau 18, le nombre des entreprises de biotechnologie a augmenté de 208 de 1997 à 2003, une croissance significative par rapport à l'industrie américaine (Tableau 22). Le Canada crée deux fois plus d'entreprises en démarrage par million de dollars investi en recherche.

**Tableau 22 : Divulgations canadiennes des inventions, octrois de licences, brevets et entreprises en démarrage — Comparaison avec les États-Unis (mesure normalisée)**

Universités	Divulgations des inventions reçues, par million \$	Licences et options signées, par million \$	Revenu tiré des licences reçues, par million \$	Brevets émis aux États-Unis, par million \$	Entreprises en démarrage qui se sont formées, par million \$
Canada – toutes les 19 universités	0,539	0,190	25 270 \$	0,095	0,040
Les meilleures 19 universités américaines	0,638	0,190	50 300 \$	0,202	0,019
Toutes les 168 universités américaines	0,624	0,185	51 579 \$	0,177	0,021

Source : Association of University Technology Managers, *Le transfert technologique aux universités canadiennes : exercice financier 2001, mise à jour (mai 2003)*.

### 2.9.3 La survie des entreprises en démarrage

Une évaluation des entreprises issues des travaux de recherche dans les universités, entre 1995 et 2001, a été faite à partir d'un échantillon de données fournies par neuf universités canadiennes actives dans le transfert technologique. Les entreprises dérivées de la recherche en biotechnologie représentent environ 52 % des entreprises créées, dont 70 % ont survécu jusqu'en 2003<sup>90</sup>. Ceci est assez bien, mais la plupart des entreprises qui ont survécu sont petites, travaillent dans des environnements universitaires et n'arrivent pas aux stades plus avancés du développement.

<sup>90</sup> B.P. Clayman et J.A. Holbrook. « *The Survival of University Spin-offs and Their Relevance to Regional Development* » (2004). *Centre for Policy Research in on Science and Technology (CPROST), Simon Fraser University*, 515, rue West Hastings Vancouver (C.-B.) V6B 5K3 Canada. Voir aussi [www.sfu.ca/cprost/docs/CF1%20spinoffs%20March2.doc](http://www.sfu.ca/cprost/docs/CF1%20spinoffs%20March2.doc)

## 2.9.4 La divulgation des inventions, les licences et les revenus générés par les licences

Les universités et les chercheurs canadiens semblent être aussi efficaces que leurs homologues américains du point de vue du nombre de divulgations d'inventions et des licences signées par million de dollars en recherche. Toutefois, les universités canadiennes reçoivent seulement la moitié des revenus d'octroi de licence que leurs homologues américaines. De plus, des études indiquent que la quantité de technologies transférées est plus ou moins une fonction linéaire du coût de la recherche<sup>91</sup>.

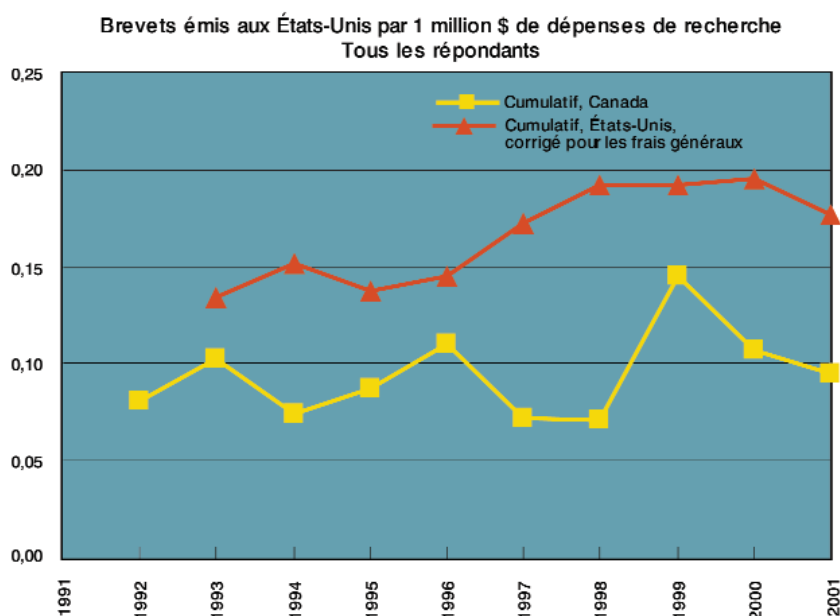
## 2.9.5 Les brevets

Généralement, bien que les universités canadiennes soient presque aussi efficaces que leurs homologues américaines pour les divulgations d'inventions, elles peuvent recevoir seulement la moitié des brevets par million de dollars investis (Figure 17 et Tableau 22). La production de brevets des universités américaines est deux fois plus grande que la production canadienne.

L'octroi des brevets aux États-Unis est significatif, car la plupart des nouvelles technologies doivent habituellement recevoir la protection des États-Unis (le plus grand marché au monde) pour obtenir un succès commercial. Le manque à gagner du Canada pourrait être lié à des demandes d'émission de brevets plus faibles, moins significatives ou trop tardives, par rapport aux requêtes américaines. Quel que soit le cas, le manque à gagner refléterait une protection de la PI plus faible qui pourrait avoir une incidence négative sur l'évaluation du portefeuille de produits de l'entreprise en quête de subventions de développement.

Cette évaluation est renforcée par des données relatives aux citations de brevets mentionnées plus haut (section 1.5.4, Performance de brevet). Les citations de brevets offrent une mesure de l'importance de l'invention sous-jacente; les brevets le plus fréquemment cités ont tendance à être plus importants. La part de citations pour les brevets canadiens a été proportionnellement inférieure au décompte de sa contribution, ce qui donne à penser que les brevets du Canada ont été en moyenne moins importants.

Figure 17 : Nombre de brevets émis aux États-Unis par 1 million \$ de dépenses au titre de la R et D



Source : Association of University Technology Managers, *Le transfert technologique aux universités canadiennes : année financière 2001, mise à jour (mai 2003)*.

<sup>91</sup> Association of University Technology Managers. *Le transfert technologique aux universités canadiennes : année financière 2001, mise à jour (mai 2003)*.

Une autre évaluation de la solidité des brevets du Canada est fournie par l'Office européen des brevets, pour la période 1987-1997. Les données indiquent la part de chaque pays du nombre de brevets déposés en biotechnologie et dans le domaine des produits biopharmaceutiques ainsi que le nombre des citations de brevets. Alors que le brevetage est un indicateur étendu de l'activité technologique, les citations de brevets offrent une mesure de l'importance de l'invention sous-jacente — les brevets le plus fréquemment cités ont tendance à être des brevets pionniers. La part de citations pour les brevets canadiens a été inférieure à la part de décompte, ce qui suggère que les brevets du Canada (jusqu'en 1997) ont peut-être été en moyenne relativement moins importants que leurs principaux concurrents. Subsidièrement, le Canada a probablement eu moins d'activités dans des technologies telles que la génomique, la chimie combinatoire, l'anti-sens, les anticorps monoclonaux thérapeutiques et la thérapie.

*Science-Metrix*<sup>92</sup> est parvenu à une conclusion similaire pour les brevets émis par le USPTO entre 1990-2001. Le Canada s'est classé cinquième pour le nombre de brevets et huitième pour la citation de brevets; de plus, sa moyenne de citations par brevet a été en-dessous de la moyenne générale.

## 2.10 Est-ce que la stratégie de démarrage de nouvelles entreprises par les universités canadiennes affaiblit la commercialisation ?

Deux conclusions découlent des données précédentes. Premièrement, les universités suivent une stratégie qui met l'accent sur la création d'entreprises en démarrage et renoncent au rendement financier de l'octroi de licences pour la technologie (au stade précoce de l'entreprise), en faveur de la création d'équité dans les entreprises en démarrage. Les universités canadiennes dépendent plus que les américaines de la création de nouvelles entreprises, puisqu'elles n'ont ni le soutien financier des entreprises pharmaceutiques, ni une masse critique d'entreprises pharmaceutiques innovatrices appartenant à des intérêts canadiens pour qu'elles puissent agir comme récepteurs. Quel que soit le cas, une forte PI est un prérequis pour l'obtention de financement en capital de risque, de licence ou d'alliances stratégiques. La commercialisation inadéquate des innovations est due à l'absence d'investissement en capital de risque pour développer chaque entreprise.

Deuxièmement, l'importance accordée à la création de nouvelles entreprises, assumée par les universités afin de réaliser les objectifs nationaux, mène à des entreprises en démarrage qui sont créées prématurément, avant qu'elles puissent faire preuve d'une valeur marchande réelle et sans tenir compte de leur viabilité. Les conséquences sont que les entreprises ont une protection de brevet plus faible ou insignifiante, décourageant ainsi les investisseurs à fournir le capital de risque et en limitant ainsi leur développement commercial. Ces entreprises bénéficieraient d'un développement plus prolongé à l'intérieur de l'université.

Dans une récente étude, BioQuébec est parvenu à la conclusion que les entreprises de biotechnologie québécoises sont démarrées prématurément, ce qui engendre plusieurs entreprises à maturité technologique faible. L'étude a montré que les entreprises québécoises ont tendance à démarrer à des étapes de développement plus précoces que les entreprises américaines. Le rapport a également répété les conclusions résumées plus haut, soit que les entreprises québécoises en démarrage réalisent moins de brevets et de revenus tirés des licences (Tableau 23).

<sup>92</sup> *Biopharmaceuticals in Canada—Benchmarking of Canadian Biopharmaceutical Science and Technology*, étude interne préparée pour Industrie Canada (mars 2003).

Tableau 23 : Mesures du transfert technologique dans les universités québécoises

	Inventions divulguées par millions de dollars en R et D (%)	Requêtes pour l'émission d'un brevet/invention (%)	Licences/\$ Recherche (%)
Québec	29,1	66,4	2,19
Canada	27,8	60,1	1,59
États-Unis	30,1	85,4	3,27

Source : SECOR Consulting, *From Research to Marketing: Conditions for the Maturation of University Research in the Life Sciences*, rapport présenté à BioQuébec, février 2005.

Tout comme le Canada, le Royaume-Uni a un ratio DIRD/PIB relativement bas et un gouvernement qui a pris des mesures pour améliorer la performance commerciale. Le Royaume-Uni a également une stratégie qui met encore plus l'accent sur les entreprises en démarrage que le Canada. Une étude récente dans ce pays a montré que les *University Challenge Funds*, créés en 1999 pour fournir la preuve de principe et le financement d'amorçage, ont plutôt été utilisés pour financer le lancement d'entreprises essaimées pour exploiter les travaux de recherche, ce qui donne à penser que ces fonds ont été parmi les principaux moteurs des activités de ce type d'entreprises.

La performance de brevet plus faible du Canada peut être due au manque de personnel ayant des compétences en PI dans les Bureaux de liaison entreprises-université qui sont plus récents que ceux des États-Unis. Une analyse récente de l'*Association of University Technology Managers*, ayant comme sujet le personnel équivalent temps plein (ETP) qui participe aux activités de commercialisation, a trouvé que toutes les régions canadiennes avaient plus de personnes ETP (normalisé aux coûts de la recherche) que les régions américaines<sup>93</sup>. Toutefois, Industrie Canada souligne que les universités américaines et les hôpitaux aux États-Unis allouent plus de ressources à leurs bureaux de transfert technologique et à la gestion de la PI, par rapport à leurs homologues canadiens. En 1999, par exemple, il y avait 34 employés plein temps pour le transfert technologique dans 10 universités ontariennes, par rapport aux 141 employés dans les 11 établissements californiens. Le transfert technologique au Canada peut être renforcé par la fusion des bureaux plus petits, un léger prélèvement sur les subventions du gouvernement pour recruter ou former le personnel en transfert technologique, ou par un programme spécial universitaire ciblé tel que celui mis en place au Royaume-Uni. Les IRSC ont créé récemment le Programme de gestion de la propriété intellectuelle, avec un budget annuel de 200 000 \$, afin d'offrir aux institutions la possibilité d'explorer le potentiel commercial de leurs découvertes, incluant la formation et l'évaluation des technologies.

## 2.11 La stratégie nationale est à repenser, pas le financement public

Ce rapport affirme que les entreprises sont démarrées de façon prématurée car les universités, l'endroit d'où sont issues la plupart des découvertes et des innovations au Canada, sont stimulées à être mesurées en fonction du nombre d'entreprises lancées. Plusieurs de ces entreprises n'ont pas eu assez de temps pour protéger la PI et confirmer la preuve de principe, deux choses essentielles pour le développement.

Ce qui ne va pas sans répercussions : le financement de démarrage à partir du capital de risque est utilisé pour la protection de la PI plutôt que pour le développement des produits, et un plus grand nombre d'entreprises signifie que le capital de risque disponible doit être dilué entre un plus grand nombre d'investissements. Une autre incidence est qu'en raison de la faiblesse des brevets la source de financement pour les phases suivantes par les investisseurs en capital de risque aguerris, sur le marché boursier ou par les alliances stratégiques, se tarit quand ces

<sup>93</sup> Dr Chris Riddle. « *Commercialization Strategies of Canadian Universities and Colleges* », *Advisory Council on Science and Technology* (mars 2004). Pour une étude exhaustive sur les pratiques en matières de brevets pour le domaine de la biotechnologie dans les universités, lire Mark G. Edwards, Fiona Murray & Robert Yu, *Value Creation and Sharing among Universities, Biotechnology and Pharma*, *Nature Biotechnology*, n° 21, (6 juin 2003) aux pp. 618-622. Pour des données sur les tendances en matière de brevets, surtout pour les différences entre les ententes pour les entreprises en démarrage et celles en stade avancé, voir le site Web Recap ([www.recap.com](http://www.recap.com)).



investisseurs plus sophistiqués identifient la position concurrentielle plus faible des entreprises. Mettre l'accent sur le lancement précoce des entreprises ne garantit pas que les entreprises soient de haute qualité; seules de telles entreprises réussiront à obtenir du financement au Canada et pourront choisir d'être financées sur le grand marché américain.

Comme indiqué plus haut, le Canada finance le secteur de la biotechnologie dans une plus forte proportion de son budget national des sciences, par rapport aux pays de l'OCDE et aux États-Unis (mais moins en pourcentage du PIB). La plupart de ces fonds sont alloués à la recherche fondamentale.

De plus, les entreprises sont le principal bailleur de fonds pour le développement des produits dans tous les pays, mais les entreprises canadiennes (financées par le capital de risque, les capitaux propres et les alliances) investissent à un niveau de seulement 75 à 80 % des pays de comparaison. Réciproquement, les investisseurs canadiens en capital de risque n'investissent pas dans les entreprises biopharmaceutiques canadiennes proportionnellement autant que leurs homologues américains qui investissent dans les entreprises américaines.

Il est clair qu'un changement de stratégie — allouer des ressources pour régler plus tôt les faiblesses de la commercialisation — mènerait à moins d'entreprises, mais des entreprises plus solides, capables de justifier leurs investissements ultérieurs dans le développement. Ces entreprises offriraient ensuite moins de risque pour des investissements en capital de risque à un stade plus avancé, le financement par capital actions et par alliances stratégiques.

Toutefois, les problèmes de commercialisation au Canada vont au-delà du simple démarrage prématuré des entreprises. Dans l'environnement actuel plus concurrentiel, les intervenants de l'industrie commencent à mieux comprendre que bien que ces facteurs soient utiles et encore d'actualité, des problèmes réels existent à l'échelle nationale. Les interactions actuelles entre tous ces facteurs produisent des barrières typiquement canadiennes qui nuisent au développement des entreprises biopharmaceutiques. Essentiellement, la thèse défendue dans ce rapport au sujet de la commercialisation est le suivant :

**Les programmes canadiens pour cette industrie doivent mettre plus d'importance sur l'assurance que les nouvelles entreprises ont été suffisamment incubées lorsqu'elles sont lancées sur les marchés publics et qu'elles sont assez robustes pour survivre, plutôt que mettre l'accent sur la création de nouvelles entreprises. Cela n'implique pas seulement un changement dans l'allocation de ressources des entreprises en démarrage à des entreprises dont le stade de développement est plus avancé, mais plutôt une réévaluation de la manière dont les entreprises progressent à toutes les étapes, avec un accent sur le renforcement de la durabilité et de la viabilité.**

Les participants aux consultations et aux études de la CRT ont identifié deux étapes du développement où l'accès au capital de risque est déficient et empêche la croissance des entreprises canadiennes. La première étape est la pénurie de financement d'amorçage/préamorçage jusqu'à l'étape de démarrage. C'est la période de la mise en œuvre de la preuve de principe, du renforcement de la PI, de l'évaluation du marché, de la stratégie de développement et du prototypage initial de produit. Le résultat est que les entreprises en démarrage n'ont pas assez de fonds pour protéger la PI d'une manière adéquate et les entreprises à un stade plus avancé sont forcées de développer un seul produit phare. Un problème connexe apparaît : les investisseurs en capital de risque exigent aussi que les entreprises développent un seul produit phare, réduisant ainsi l'investissement par entreprise. Les entrepreneurs acceptent cette règle du jeu afin de limiter la dilution de leur entreprise. Les perdantes sont les entreprises qui doivent se développer au ralenti et courir des risques excessifs, alors qu'une stratégie à multiproduits créerait plus de valeur, plus rapidement.

Cette stratégie uniproduit affaiblit la probabilité de succès et nuit au développement d'autres produits. En revanche, les entreprises à un stade plus avancé (normalement celles en phase III) qui présentent un potentiel de revenus à court terme, ne sont pas identifiées comme sous-capitalisées, à l'exception peut-être au niveau des infrastructures axées sur la fabrication. De telles entreprises sont tout de même relativement rares. Selon la plupart des PDG consultés dans le cadre du processus de la CRT, les entreprises biopharmaceutiques sont très petites et plusieurs reçoivent

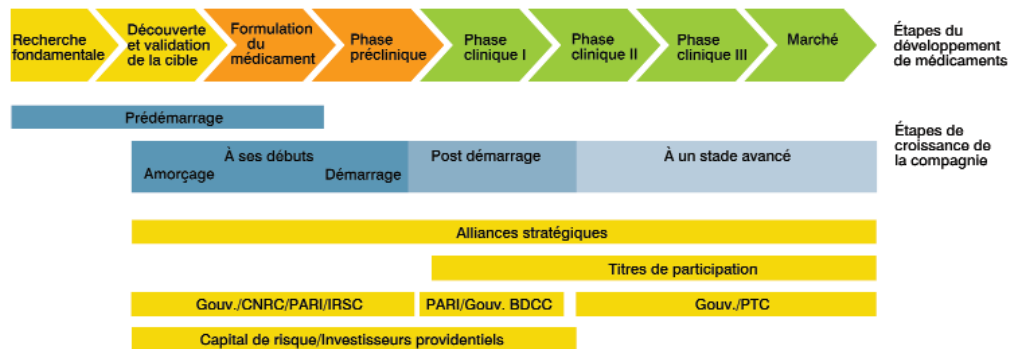
seulement des capitaux d'amorçage ou des investissements d'anges financiers, et continuent de fonctionner au sein d'établissements publics ou d'enseignement. Leur capacité de croissance est limitée et le roulement d'une année à l'autre dans de telles entreprises est important.

### 2.11.1 Les sources de capitaux

Les entreprises de biotechnologie utilisent plusieurs sources de financement, en fonction de leur stade de développement (Figure 18) :

- des capitaux privés des anges financiers et des fonds en CR;
- des premiers appel public à l'épargne (PAPE) et le financement ultérieur;
- les alliances stratégiques avec les grandes entreprises pharmaceutiques et d'autres entreprises biopharmaceutiques;
- des subventions, contributions du gouvernement et le crédit d'impôts remboursable de R et D.

Figure 18 : Sources de capitaux en fonction du développement des produits et du stade de développement de l'entreprise



Source : Comité directeur de la CRT.

Les subventions publiques sont utilisées surtout à la phase de découverte et de recherche. Dans les phases d'amorçage et de démarrage, les subventions publiques, les investissements par des anges financiers et le capital de risque dominant. Les investisseurs en capital de risque ont tendance à favoriser les nouvelles entreprises de l'étape de démarrage jusqu'à la fin de l'étape de post démarrage, quand ils s'attendent à ce que les placements stratégiques de capitaux leur fournissent un rendement financier. Le financement par capital action est généralement recherchés par les entreprises en stade avancé, et celles en post démarrage et près du stade avancé, afin de financer le développement de phase avancée plus onéreuse ou pour une stratégie à multiproduits. Les alliances stratégiques sont une source fondamentale de capitaux à toutes les étapes. Certaines entreprises essaient de suivre une stratégie de développement où elles conservent un droit de propriété intellectuelle jusqu'au stade avancé, afin de conserver une large part des revenus tirés de la commercialisation. D'autres entreprises, en fonction du plan ou des besoins, accordent des licences ou concluent des ententes de collaboration plus tôt, afin d'achever les travaux de développement, et elles acceptent des revenus moins élevés sur les ventes.

### 2.11.2 L'analyse comparative du financement par rapport aux États-Unis et à d'autres pays

La structure de financement explique la situation. Les données pour les sources canadiennes de financement sont incomplètes, notamment en ce qui concerne le capital obtenu par des alliances stratégiques et le capital action dans les entreprises publiques. Les données pour les sources américaines sont plus complètes. Les tableaux ci-dessous montrent à quel point (39 %) le capital de risque et les anges financiers sont essentiels pour les entreprises canadiennes; les alliances fournissant seulement 12 % du montant total du financement. Aux États-Unis, la situation est complètement différente : le capital de risque représente 10 % du financement total de l'industrie et les alliances 32,9 %. Les marchés publics représentent 52 % au Canada et 48 %

aux États-Unis. La forte dépendance des entreprises canadiennes au financement en capital de risque dicte en fait un lancement sur les marchés publics aussi rapide que possible.

**Tableau 24 : Sources du financement pour les entreprises biopharmaceutiques canadiennes (millions \$CAN)**

	M \$CAN investis dans les sciences de la vie						Total
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
Capital de risque/Anges financiers* (#)	440 (136)	826 (258)	651 (190)	479 (185)	408 (164)	466 (144)	3 270
Moyenne/Financement	3,2	3,2	3,4	2,6	2,5	3,2	
Titres de participation – Premier appel public à l'épargne (PAPE)** (#)	43 (7)	152 (11)	30 (5)	16 (2)	0 (0)	38 (2)	279 (27)
Moyenne/Financement	6	26	6	8	0	19	10
Titres de participation – Financement secondaire*** (#)	776 (30)	925 (57)	514 <sup>1</sup> (27)	318	1 345	566	4 236
Moyenne/Financement	26	16	19				
Alliances stratégiques+	SO	67,2	188,3	347,9	151,4	252,2	1,007
<b>Total</b>	<b>1 259</b>	<b>1 970</b>	<b>1 383</b>	<b>953</b>	<b>1 904</b>	<b>1 322</b>	<b>8 792</b>

\* Source : *Where Does Biotech Fit? 2004. Trends in Biotech Investing in a Slimmed Down Venture Capital Market*, MacDonald and Associates Ltd., [www.canadavc.com/files/public/BioContactQuebecOct604.pdf](http://www.canadavc.com/files/public/BioContactQuebecOct604.pdf)

\*\* Source : *Survey of IPOs in Canada in 2004-1999*. PriceWaterhouseCoopers. *Enquête sur les premiers appels publics à l'épargne*, Price Waterhouse.

[www.pwc.com/extweb/pwcpublishations.nsf/docid/E2BCAED8E453FBA1852570CA00178D65](http://www.pwc.com/extweb/pwcpublishations.nsf/docid/E2BCAED8E453FBA1852570CA00178D65)

\*\*\* Source : *Beyond Borders. The Global Biotechnology Report*. Ernst & Young, juin 2005, 2004, 2003, 2002. [www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology\\_Report\\_2005\\_Beyond\\_Borders](http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_Report_2005_Beyond_Borders)

1. De plus, il y a eu un financement de Biovail d'un total de 934 millions de dollars.

+Alliances biopharmaceutiques canadiennes, Direction générale des sciences de la vie, Industrie Canada, février 2005.

### 2.11.3 Le capital de risque

En plus de la structure de financement, la valeur des transactions joue aussi un rôle significatif dans le choix de la stratégie de l'entreprise. Les valeurs moyennes de transactions en capital de risque et en PAPE sont considérablement moins élevées au Canada et moins de fonds affluent vers plus d'entreprises. Le nombre des rondes de financement au Canada est de beaucoup inférieur à celui des États-Unis (Tableau 25), ce qui reflète des différences dans la taille des marchés financiers, la maturité de l'industrie et un profil de risques plus élevé pour les investisseurs. Aux États-Unis, les candidats aux PAPE ont généralement des produits en phase II ou plus, alors que la preuve de principe pour une entreprise canadienne n'est souvent pas établie au moment où l'entreprise est transformée en société ouverte. L'une des conséquences du manque de capitaux est que les entreprises n'ont pas les ressources pour développer plusieurs produits simultanément; ainsi les entreprises se concentrent sur un seul produit phare. Tel qu'indiqué plus haut, le désavantage tient à une probabilité d'échec plus élevée et un temps de développement plus long. Une entreprise qui a une plate-forme technologique qui peut générer des produits ou des possibilités multiples plutôt que de compter sur un seul produit phare (et présenter un risque élevé d'échec) offre une valeur supplémentaire aux investisseurs. Une telle stratégie accroît la probabilité du succès.

La valeur des transactions est importante pour d'autres raisons. Parmi les pays membres de l'OCDE, le Canada a l'un des niveaux les plus élevés d'investissements en capital de risque en fonction du PIB. De plus, le marché canadien investit proportionnellement (dans un rapport de 10:1) les mêmes fonds que les États-Unis pour tous les types d'investissements en capital de risque. Au cours des dernières années, les investisseurs canadiens en capital de risque ont investi la même proportion de fonds dans les sciences de la vie, mais ils ont financé proportionnellement plus d'entreprises canadiennes que celles financées aux États-Unis (Tableau 26).

**Tableau 25 : Valeurs moyennes des transactions Canada vs États-Unis**

	Canada (\$US)	États-Unis (\$US)
Capital de risque – Transaction moyenne	2,4-4 millions \$	12-14 millions \$
PAPE – Transaction moyenne	5-14 millions \$	50-100 millions \$

Source : MacDonalld & Associates Ltd., *Where Does Biotech Fit?* (2004).

Il en résulte que la valeur moyenne des transactions au Canada est d'environ un tiers de la valeur aux États-Unis, de 2,5 à 4 millions de dollars, comparativement aux 12 à 14 millions de dollars aux États-Unis<sup>94</sup>. Deux conséquences apparaissent : i) avec un nombre plus élevé (par habitant) d'entreprises plus petites qu'aux États-Unis, chaque entreprise financée a tendance à recevoir moins de fonds; ii) les entreprises sous-capitalisées sont trop petites pour attirer l'attention des marchés financiers plus riches et plus diversifiés du sud de la frontière. La faible valeur des transactions a pour effet de confiner les occasions de financement au plus petit marché canadien. Toutefois, une entreprise canadienne qui serait assez puissante, prometteuse et d'envergure mondiale pourrait, comme plusieurs autres par le passé, rechercher des capitaux dans l'important marché américain.

**Tableau 26 : Levées de fonds dans l'industrie de la biotechnologie aux États-Unis et au Canada (millions \$US)**

	2000		2001		2002		2003		2004	
	Can <sup>2</sup>	É.-U. <sup>1</sup>	Can <sup>2</sup>	É.-U. <sup>1</sup>	Can <sup>2</sup>	É.-U. <sup>1</sup>	Can <sup>2</sup>	É.-U. <sup>1</sup>	Can <sup>2</sup>	É.-U. <sup>1</sup>
<b>Entreprises publiques</b>										
PAPE	104	6 485	16	440	10	445	0	453	85	1 701
Moyenne/PAPE	17	103	4	52	5	52	0	65	42	59
Financement subséquent	674	12 651	910	2 539	318	979	1 139	3 536	435	3 388
Moyenne/Financement	15	202	12	61	62	45		82		79
Investissements privés dans entreprises publiques	SO	4 061	SO	1 741	SO	1 007	SO	2 051	SO	2 417
Dette convertible	SO	5 728	SO	4 848	SO	5 251	SO	7 171	SO	8 418
<b>Entreprises privées</b>										
Capital de risque	481	2 872	388	2 397	199	2 688	206	2 841	271	3 733
Moyenne/	3	13	2	11	2	10	3	14	3,8	17
Financement		203		9		178		294		269
Autres émissions	1259	32 000	1314	11 974	527	10 548	1345	16 346	791	19 926
Montant total du financement										
Alliances (Partenariat) <sup>1,3</sup>	67	6 901	188	7 486	348	7 496	151	8 933	252	10 933
<b>Total</b>										
Capitalisation	1 326	38 901	1 502	19 460	875	18 044	1 496	25 279	1 043	30 859
	16MD	353MD	13MD	255MD	9MD	224MD	14MD	344MD	14MD	466MD

Sources :

1. *Biotech 2005, Industry Review and Outlook*, Burrill & Company, octobre 2005.

[www.burrillandco.com/pdfs/gsb\\_laguna\\_2005.pdf](http://www.burrillandco.com/pdfs/gsb_laguna_2005.pdf)

2. *Beyond Borders, The Global Biotechnology Report*, Ernst & Young, juin 2005-2002.

[www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology\\_Report\\_2005\\_Beyond\\_Borders](http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_Report_2005_Beyond_Borders)

3. *Alliances biopharmaceutiques canadiennes*, Industrie Canada, février 2005.

<sup>94</sup> MacDonalld & Associates Ltd. « *Where Does Biotech Fit?* » (2004).

### 2.11.4 Les entreprises en démarrage


Les entreprises en démarrage et celles qui cherchent un financement d'un million de dollars ou moins ont de la difficulté à attirer le capital de risque, en raison des coûts de transaction élevés et parce que le taux de rendement désiré fait que les petits projets ne sont pas jugés rentables. Le PARI et les anges financiers ont tendance à investir beaucoup plus dans les entreprises en démarrage que les firmes de capital de risque, mais le PARI est souvent sursouscrit et il est difficile de trouver des anges financiers. Les incitatifs fiscaux et le traitement des gains en capital ont traditionnellement été utilisés pour encourager les anges financiers. Un transfert libre d'impôts permet aux investisseurs canadiens de différer l'impôt sur les gains en capital d'un investissement si le produit est investi dans une autre entreprise admissible, mais il se peut que la période de réinvestissement de 120 jours ne fournisse pas assez de temps pour trouver et évaluer une autre opportunité; de plus le montant des pertes disponibles pour mauvaises créances n'est pas aussi généreux qu'aux États-Unis. De plus, les États-Unis ont un nombre beaucoup plus élevé d'individus riches et de clubs de placement qui servent de réseaux de recherche pour les anges financiers.

Il est aussi difficile d'avoir un capital de risque de plus de 10 millions de dollars, ce qui force les entreprises canadiennes à se transformer en sociétés ouvertes plus vite que les entreprises américaines. Cela engendre une industrie d'entreprises à faible capitalisation, avec une faible liquidité commerciale et des profils de risque plus élevés. Les capitaux de risque américains sont considérablement plus grands — un investissement normal en capital de risque pourrait réunir de 75 à 200 millions \$ aux États-Unis — ce qui leur permet d'appuyer de plus grandes transactions puisqu'ils peuvent puiser dans les caisses de retraite et les fondations caritatives. Toutefois, ces sources de capitaux jouent un rôle beaucoup moins actif qu'au Canada. Les changements récents aux lois de l'impôt ont éliminé le plafond de propriété de 30 % dans les partenariats limités (de tels partenariats étaient auparavant considérés comme étant des investissements étrangers), ce qui devrait aider les caisses de retraite du Canada à fournir de l'argent en capital de risque.

La BDC a reçu un montant supplémentaire de 250 millions de dollars, pour une période de cinq ans (2004), afin de soutenir les entreprises canadiennes en biotechnologie et d'autres compagnies canadiennes novatrices; mais puisqu'il est prévu que la valeur moyenne des transactions soit inférieure à 5 millions de dollars, elle aura donc comme clientèle les entreprises de biotechnologie qui sont à leur début plutôt que celles qui sont en phase II et plus et qui nécessitent des financements de l'ordre de 10 millions de dollars ou plus.

### 2.11.5 Le financement public

Quand les entreprises canadiennes de biotechnologie ont accès au marché boursier, peu d'entre elles ont d'imposants portefeuilles de produits ou des produits en dernière phase de développement; leur valeur a donc tendance à être plus faible que celle des entreprises américaines. Plus de 80 % des entreprises ont une capitalisation boursière de moins de 100 millions de dollars (les entreprises américaines qui ont la même taille seraient, au contraire, soutenues par le capital de risque) et n'ont pas les liquidités nécessaires pour attirer l'attention des analystes américains ou des grands investisseurs institutionnels (l'achat ou la vente de grands blocs d'action affecterait le prix des actions et forcerait les administrateurs de fonds à en assumer la responsabilité). Après leurs PAPE, les financements secondaires sont relativement rares au Canada, en raison de l'absence d'un grand marché de détail liquide pour les actions du secteur de la biotechnologie. Les placements privés ont été beaucoup plus populaires, en raison d'une entrée plus rapide de liquidités et de la diminution du temps et des dépenses pour les tournées de présentation aux investisseurs. Les entreprises de biotechnologie qui s'attendent à obtenir du financement public, doivent faire face à la nature cyclique du marché des valeurs mobilières et réunir le financement quand le marché est favorable. Au cours des 15 dernières années, il y a eu environ quatre de ces périodes de financement — vers 1991, 1996, 2000 et probablement 2004-2005; ces périodes favorables dépendent de l'augmentation du cours de l'action, ce qui provoque une demande accrue de premier appel public à l'épargne (PAPE) et d'émissions ultérieures; cette situation influence les activités du capital de risque tant en investissements qu'en levée de fonds, en raison de la possibilité d'une sortie réussie. La nature cyclique des marchés a rendu l'accès aux capitaux autant une question de synchronisme à ces cycles qu'à une question de portefeuille de bons produits.



Comme d'autres secteurs en haute technologie, l'industrie de la biotechnologie a profité de la bulle boursière en 2000, mais le déclin dramatique du cours des actions qui a suivi, a mis fin à la période favorable des émissions de titres. Par exemple, en 2001, seulement 50 % des petites entreprises de biotechnologie qui cherchaient à obtenir du financement ont pu atteindre leurs objectifs, par rapport à 80 % pour les moyennes entreprises et 66 % pour les grandes entreprises. Seules les entreprises plus grandes ont réussi à réunir des sommes importantes, surtout à l'aide d'instruments financiers adaptés, comme l'utilisation des marges de crédit garanties, les placements privés auprès d'investisseurs institutionnels, les émissions obligataires convertibles et les investissements privés dans les entreprises publiques.

Pendant les périodes de baisse boursière, les entreprises publiques récoltent les capitaux qui leur sont nécessaires en se tournant vers les sources privées (dette convertible, investissements privés dans les entreprises publiques). La trésorerie de la grande majorité des entreprises publiques s'est fortement détériorée, forçant l'industrie à adopter un mode de survie en renonçant à des projets et en réduisant le personnel. Les possibilités de financement par PAPE n'étant plus possibles, les fonds de capital de risque sont forcés de maintenir leurs investissements existants pendant de plus longues périodes, réduisant d'autant les activités de financement pour de nouveaux projets. Pour les entreprises qui ont réussi à réunir du capital de risque, la baisse du cours des actions a réduit la valeur des entreprises privées, forçant les entrepreneurs à « solder » leur entreprise en cédant une plus grande partie de la valeur au livre aux investisseurs qu'elle n'aurait eu à le faire pendant une période boursière favorable.

Au cours des périodes baissières, les entreprises biopharmaceutiques doivent survivre en ayant ou en conservant suffisamment de liquidités pour résister au cycle. Il est clair que les entreprises qui ont des produits bientôt commercialisables, un portefeuille de brevets et de produits plus intéressants, connaîtront plus de succès et seront plus résistantes.

### 2.11.6 Les alliances stratégiques

Par rapport aux États-Unis, le Canada présente un tableau assez pauvre pour le nombre et la valeur des alliances stratégiques entre entreprises. Tel qu'indiqué au Tableau 24, les alliances stratégiques (les partenariats) sont la plus grande source de capitaux pour les entreprises américaines. Cette situation reflète le déficit en matière d'innovation mentionné plus haut et le manque relatif de grandes entreprises pharmaceutiques locales au Canada. La plupart des entreprises canadiennes de biotechnologie sont plus récentes et plus petites que celles du même secteur américain. Les entreprises canadiennes augmentent le nombre et la valeur des alliances internationales mais pas encore au même niveau, proportionnellement à notre principal partenaire commercial. Cependant, selon un observateur, les entreprises canadiennes devancent maintenant celles du Danemark, de la France, de la Suède, de la Suisse et de l'Australie<sup>95</sup>.

Malgré la croissance du nombre d'alliances, le problème de la valeur subsiste. Cette situation a été soulignée par les participants aux consultations de la CRT. Pour la plupart, ils estiment qu'en comparaison à leurs homologues américaines, les compagnies canadiennes ont eu tendance à n'avoir qu'une seule alliance ou des alliances limitées, et à se concentrer sur une seule indication thérapeutique, alors que les entreprises américaines ont des alliances multiples et mettent l'accent sur plusieurs indications thérapeutiques. Il devient évident que les alliances des entreprises canadiennes sont généralement forgées lorsqu'elles sont encore aux étapes initiales de développement, alors que les alliances des entreprises américaines apparaissent plus loin au cours du même processus de développement.

Le partenariat est un élément essentiel du développement de l'entreprise. La plupart des entreprises de biotechnologie n'ont pas de produits commercialisés (les revenus cités sont principalement les revenus d'intérêts

<sup>95</sup> Bruce Rassmusen. « *Alliance Opportunities for Australian Biotechnology* », *Pharmaceutical Industry Project Working Paper Series*, n° 23, *Centre for Strategic Economic Studies, Victoria University of Technology*, Melbourne, Australie (2004), p. 6, fig. 3, citant les données du site Web Recap.

produits par le capital investi, du revenu produit par des alliances et les crédits d'impôts pour la R et D) et elles ne possèdent pas les ressources pour exploiter les produits qu'elles développent. Les alliances stratégiques peuvent fournir aux entreprises biopharmaceutiques canadiennes du capital additionnel, des compétences spécialisées dans le développement des produits, l'accès à d'autres technologies et des capacités de commercialisation ou de fabrication. Ces alliances offrent aussi aux entreprises la possibilité de faire valider leur technologie ou leur plate-forme technologique par un intervenant expérimenté et informé dans ce domaine. Cette validation externe améliore la possibilité d'accès pour une entreprise au marché boursier et aux capitaux privés. Pour les grandes entreprises pharmaceutiques qui cherchent désespérément des produits novateurs pour regarnir leur portefeuille de plus en plus mince, les alliances stratégiques sont une source de plus en plus importante pour accéder à de nouveaux produits et de nouvelles technologies. Les entreprises de biotechnologie ont également multiplié le nombre d'alliances avec les autres entreprises de biotechnologie, passant de près de 27 % à 55 % de toutes les alliances conclues.

Les alliances sont habituellement structurées par octroi de licence (lorsque le partenaire prend le contrôle des dépenses et de l'expertise du développement) ou par ententes de co-développement. Les versements précommerciaux déboursés au cours d'une alliance combinent habituellement les frais d'octroi de licences payés à l'avance (argent ou achat d'actions), la rémunération pour les activités de R et D, les paiements pour l'atteinte d'objectifs de développement et de respect au niveau de la réglementation, et les paiements de redevance sur les ventes d'un médicament. En 2004, ces paiements ont oscillés entre une moyenne de 73 millions de dollars américains pour les contrats signés aux étapes initiales (découverte et molécule sélectionnée) et 82 millions de dollars américains pour les projets qui sont à une étape plus avancée (phases II et III).

Puisque les ententes sont principalement structurées en fonction d'étapes clés, la plupart des risques sont supportés par l'entreprise de biotechnologie, qui recueillera la totalité de la valeur de l'entente seulement si toutes les étapes sont complétées et les objectifs atteints. Plus de la moitié des alliances sont renégociées ou annulées avant la fin du projet et seulement 10 % répondent aux attentes des gestionnaires des entreprises pharmaceutiques.

L'industrie de la biotechnologie est principalement constituée d'entreprises dont les revenus sont basés sur des redevances. Peu d'entre elles ont la capacité ou les ressources pour fabriquer ou commercialiser leurs propres produits. Le taux de redevance négocié dépend d'une série de facteurs : le risque inhérent, la disponibilité des technologies concurrentielles, la valeur des paiements forfaitaires uniques, le partage du coût des essais cliniques, les droits territoriaux octroyés, le domaine thérapeutique, l'inclusion ou non des droits de fabrication, et le cumul des redevances (tout partage des redevances de tierce partie, comme, par exemple, la distribution de médicaments).

Les grandes entreprises pharmaceutiques ont eu tendance à créer la majorité de leurs alliances à une étape très précoce (par conséquent, la majorité des avantages commerciaux ou des profits retournent vers les grandes entreprises pharmaceutiques). Plus le partenaire collaborateur participe à une étape précoce, moins les revenus seront élevés puisque le risque d'échec de commercialisation est plus grand et les investissements requis du partenaire sont plus élevés. Toutefois, avec l'apparition des entreprises de recherche à contrat, le secteur de la biotechnologie est maintenant moins dépendant des grandes entreprises pharmaceutiques en matière d'expertise médicale. Plus une entreprise pourra faire progresser le développement de ses produits, plus elle pourra en retirer des redevances élevées; elle pourra aussi obtenir l'avantage supplémentaire d'une valeur boursière plus élevée qui lui permettra de réunir plus de capitaux tout en diminuant l'effet de dilution. Pour obtenir suffisamment de capitaux, la stratégie de plusieurs entreprises de biotechnologie est de satisfaire aux exigences cliniques de la phase II, de démontrer la preuve de principe et ensuite, trouver un partenaire pour mener les études de la phase III. L'objectif est de conserver les droits de propriété intellectuelle aussi longtemps que possible pour maximiser les redevances futures. Toutefois, plusieurs entreprises au capital limité ne peuvent défrayer les coûts élevés des entreprises de recherche à contrat et perdent des occasions de développement.

## 2.11.7 Le soutien gouvernemental

Dans une large mesure, l'industrie biopharmaceutique a toujours dû lutter pour obtenir un financement adéquat. Des rapports précédents sur cette industrie ont identifié le financement, la disponibilité des ressources humaines qualifiées et le climat de réglementation comme étant les obstacles principaux à une commercialisation réussie<sup>96</sup>. Les gouvernements ont réagi par la mise en place d'une série de mesures pour aider les entreprises à faire progresser le développement de leurs produits. La liste des programmes fédéraux disponibles (et la structure de financement) pour aider les entreprises biopharmaceutiques est résumée ci-dessous (Tableau 27)<sup>97</sup>.

**Tableau 27 : Programmes du gouvernement pour aider les entreprises biopharmaceutiques, par stade de développement**

Programme	Objectifs de financement	Investissement Budget	
<b>Étape de preuve de principe</b>			
IRSC – preuve de principe	Démontrer la raison d'être scientifique de l'application commerciale	100 000 \$	22 millions \$
IRSC – preuve de principe en partenariat	Même objectif que ci-dessus	100 000 \$ + 200 000 \$ du partenaire	
CNRC PARI	Produits nouveaux ou améliorés	Jusqu'à 350 000 \$	30 millions \$
CRSNG – Programme De l'idée à l'innovation	Preuve de principe et transfert technologique		48 millions \$
IRSC – Programme de gestion de la propriété intellectuelle	Accélérer le transfert des savoirs et des technologies qui se créent dans les universités et les hôpitaux. Les subventions visent à renforcer la capacité de gestion de la PI, d'attirer les utilisateurs potentiels et de promouvoir le développement professionnel du personnel de la PI.		
<b>Étape de démarrage</b>			
PARI – PTC (Partenariat technologique Canada ou son successeur équivalent)	Investir dans la R et D dans les secteurs des entreprises du savoir	Jusqu'à 500 000 \$ en prêts	
Banque du Canada – Expansion commerciale	Stimuler l'accès au capital de risque		Super fonds de 50 millions \$
IRSC/Programme des essais cliniques (R et D)	Soutien du partenaire pour l'élaboration des essais cliniques		
Crédit d'impôt pour les dépenses RS&DE	Offrir des crédits d'impôts pour les dépenses au titre de la R et D		462 millions \$ dans des crédits d'im- pôts annuels
<b>Croissance</b>			
Investissements en capital de risque de la BDC	Stimuler les investissements en capital de risque		40 millions \$ annuellement
Partenariat technologique Canada	Investir dans la R et D dans les secteurs des entreprises du savoir		25 millions \$ annuellement
Crédit d'impôt pour les dépenses RS&DE	Fournir un crédit d'impôts pour les dépenses au titre de la R et D		
<b>Mature</b>			
Partenariat technologique Canada ou son successeur	Investir dans la R et D des les secteurs du savoir	1,5 à 80 millions \$	350 millions \$ dans tous les secteurs

Source : Comité directeur de la CRT.

<sup>96</sup> Voir, par exemple, « *Leading in the Next Millennium* », Comité consultatif national de la biotechnologie, sixième rapport, 1998, notamment le chapitre 2 et l'annexe 1, Recommandations.

<sup>97</sup> Kathryn Howard, Directrice générale, Direction générale des sciences de la vie, Industrie Canada, Présentation à la *BioteCanada Conference 2003: Adapting to the Times* (29 mai 2003), diapositives 8 à 11.



Cette aide est cruciale, mais pour qu'elle porte fruit, elle doit être intégrée plus efficacement dans la chaîne de développement des produits, notamment en renforçant le processus du transfert technologique au Canada.

### 2.11.8 Pénurie de financement destiné à la croissance

L'absence de capital a été mentionnée à maintes reprises comme cause principale du manque d'efficacité en matière de commercialisation des innovations par les entreprises biopharmaceutiques canadiennes. En même temps, les universités canadiennes ont pris à cour la cause de l'innovation et ont lancé proportionnellement plus d'entreprises (en fonction du PIB) que tout autre pays. Notre analyse indique que les investisseurs canadiens en capital de risque (une source principale de capitaux pour les entreprises en démarrage) sont aussi efficaces que ceux des États-Unis. Cette analyse est cohérente avec les données fournies par l'OCDE en 2004, lors d'une réunion ministérielle sur la Science et la politique de l'innovation, qui a classé les pays de l'OCDE en fonction d'une série de mesures novatrices<sup>98</sup>. Les conclusions sont les suivantes :

- pour l'investissement en capital de risque, le Canada s'est classé troisième;
- pour le financement en capital de risque dans les secteurs de haute technologie, le Canada s'est classé premier;
- pour les montants en capital de risque investis en biotechnologie (par rapport au PIB), le Canada s'est classé premier.

Les opinions exprimées par les intervenants aux enquêtes de la CRT et aux réunions sur des sujets donnés, notamment par les investisseurs en capital de risque, ont également reflété ces conclusions. Certains ont maintenu qu'il n'y avait pas une pénurie de capital de risque à l'étape du démarrage. Plutôt, ils ont prétendu que le point faible en commercialisation est dû à un démarrage prématuré des entreprises issues des travaux de recherche avant qu'elles ne soient prêtes. Certains avaient l'impression de financer un trop grand nombre d'opportunités, qui permet au risque d'être mis en commun et augmente les chances de succès, puisque selon la croyance commune, seulement 20 % des entreprises dans lesquelles ils ont investi survivront. Ils se sont également plaints que leurs fonds investis pour le démarrage et le temps nécessaire au développement des produits avaient été utilisés pour établir la preuve de principe, renforcer la PI et l'évaluation du marché, des activités qui auraient dû se produire aux niveaux d'amorçage et de préamorçage. Par conséquent, les intervenants ont exprimé leur appui pour un soutien financier gouvernemental à l'étape du démarrage pour le développement et la preuve de principe, ce qui peut augmenter la valeur de la PI avant les tentatives de commercialisation. À l'heure actuelle, la situation de la PI des entreprises canadiennes est inférieure à celle de leurs concurrentes américaines et ce résultat rend plus difficile le soutien aux entreprises qui sont à un stade plus avancé.

BioQuébec est parvenu à une conclusion similaire grâce à une étude menée par *SECOR Consulting*<sup>99</sup> pour valider l'hypothèse selon laquelle les entreprises québécoises issues de la recherche universitaire étaient créées prématurément, donnant ainsi naissance à plusieurs entreprises technologiquement faibles. Les résultats de l'étude confirment cette hypothèse et expliquent partiellement pourquoi plusieurs entreprises de biotechnologie, dont la technologie n'est qu'aux premières étapes de développement, arrivent plus difficilement à intéresser les investisseurs que leurs homologues américaines. L'étude a indiqué que dans presque 80 % des cas, le transfert technologique de la recherche universitaire canadienne se produit pendant la phase de découverte ou au moment de la validation de la cible thérapeutique, contre moins de 20 % des cas aux États-Unis (Tableau 28).

L'expérience américaine démontre que les transferts de technologie issue des universités (par l'octroi d'une licence ou par essaimage), se produisent à une étape plus avancée, dans la phase préclinique et dans la phase

<sup>98</sup> *Science and Technology Statistical Compendium*. « *Science and Innovation Policy: Key Challenges and Opportunities* », Meeting of OECD Committee for Scientific and Technological Policy at the Ministerial Level (janvier 2004).

<sup>99</sup> SECOR Consulting. « *From Research to Marketing: Conditions for the Maturation of University Research in the Life Sciences* », rapport pour BioQuébec (février 2005).

de chimie médicinale. L'étude de SECOR conclut que la pénurie de financement destiné à la recherche appliquée, a poussé les universités à accélérer la création d'entreprises pour financer le développement technologique avec les fonds privés du capital de risque. Le capital de risque a été ainsi redirigé vers le financement de la recherche au lieu d'être utilisé pour financer le développement des produits.

**Tableau 28 : Répartition des entreprises essaimées, 1998-2003, par stade de développement au moment de l'essaimage**

Régions analysées	Stade de développement	
	Découverte et preuve de cibles (%)	Phase préclinique et de chimie médicinale (%)
Québec	60	40
Philadelphie	10	90
San Diego	20	90
Raleigh	10	90

Source : SECOR Consulting, *From Research to Marketing: Conditions for the Maturation of University Research in the Life Sciences, rapport pour BioQuébec (février 2005)*.

Le rapport du Conseil consultatif des sciences et de la technologie (CCST) du premier ministre, qui traitait de financement d'amorçage/de préamorçage et des habiletés pour la commercialisation, a aussi abordé les problèmes liés à la capitalisation<sup>100</sup>. Le rapport souligne qu'une bonne partie du financement gouvernemental a été dirigé vers les universités (et dans d'autres centres) pour la recherche scientifique; de plus, même si une partie de ces fonds est aussi allée vers des entreprises rentables qui pouvaient utiliser les crédits d'impôts, il y a eu peu ou aucun réexamen du financement des entreprises aux niveaux de l'amorçage et du démarrage. Malgré le succès des programmes tels que le PARI, le Programme de preuve de principe des IRSC, et le Programme des installations de partenariat industriel du CNRC, seulement une petite partie de l'investissement du gouvernement a été rendue disponible pour l'étape d'amorçage. Le Conseil propose que le Canada prenne en considération trois catégories de financement :

- le financement gouvernemental de la recherche à but non lucratif et des entreprises rentables;
- le financement (capital de risque) du marché privé pour les entreprises en démarrage et en développement;
- une troisième catégorie constituée d'un programme conjoint de fonds publics – fonds privés pour la création de nouvelles entreprises axées sur la commercialisation de la recherche scientifique.

De tels programmes pour cette troisième catégorie existent dans d'autres pays, incluant le *Small Business Investment Companies* (SBIC) aux États-Unis, les *Yozma funds* et le *Hezrek Program* en Israël, le *Seed Fund* en Australie, les *Investment Funds* en Nouvelle-Zélande, l'*Industry Investment Initiative* de la Finlande, le *Vækstfonde* du Danemark et le *Technopreneurship Investment Fund* à Singapour.

## 2.12 Le défi de la commercialisation des produits biopharmaceutiques au Canada : conclusions et recommandations

Les chapitres précédents ont mis en évidence les technologies importantes pour l'innovation dans le secteur des produits biopharmaceutiques de l'avenir. Le Canada a augmenté considérablement ses investissements pour les technologies liées à la recherche fondamentale, nécessaires pour maintenir et développer une position concurrentielle à l'échelle mondiale. Les chercheurs canadiens ont maintenu une productivité de recherche remarquable, mesurée en fonction du nombre des articles scientifiques qui ont été

<sup>100</sup> Table ronde sur le financement en CR de l'étape d'amorçage/de préamorçage et les aptitudes à la commercialisation. Secrétariat du CCST (mars 2004).

publiés. Il est impératif que le Canada continue à faire ces investissements dans la recherche fondamentale car elle est la base de la création de valeur novatrice.

Même si le Canada est devenu un chef de file dans la recherche, on ne peut pas dire la même chose de sa capacité à saisir la valeur des fruits de sa recherche en aval. Les entrepreneurs canadiens ont dépassé les autres pays pour le nombre d'entreprises créées. Quand la création des entreprises biopharmaceutiques est évaluée par rapport à la production économique, on constate que la performance du Canada a été exemplaire<sup>101</sup>. Mais le démarrage de nombreuses entreprises est loin d'être une assise solide pour la création de valeur.

Le Canada est maintenant dans une conjoncture favorable pour réparer cette faiblesse et se construire une robuste position concurrentielle à l'échelle mondiale dans le secteur des produits biopharmaceutiques. Cette opportunité émerge car ces nouvelles technologies transforment la façon de découvrir et de développer les nouveaux produits; elles modifieront aussi le mode de prestation des soins de santé et le modèle traditionnel d'entreprise pharmaceutique intégrée. Toutefois, il est important d'agir rapidement, car cette conjoncture pourrait changer rapidement. Si le Canada ne prend pas de mesures correctives, plusieurs découvertes récentes réalisées par des entreprises innovantes en démarrage pourraient se perdre et les futures découvertes canadiennes pourraient devenir dépendantes des entreprises étrangères pour la commercialisation.

Si cette situation perdure, certaines technologies biopharmaceutiques canadiennes pourraient fort bien survivre, mais la valeur attachée à la commercialisation de la recherche effectuée au Canada sera récoltée principalement par les entreprises qui ont un siège social à l'étranger. Jusqu'à maintenant, le Canada a ignoré une faiblesse fondamentale attachée à son système national d'innovation — un défaut majeur qui nuit à la progression du processus de développement : du laboratoire jusqu'à la commercialisation.

Les compagnies canadiennes sont trop petites pour attirer le type d'investissement qui permet de livrer concurrence en Amérique du Nord. Le Tableau 25 cité plus haut, qui compare la capitalisation initiale et moyenne des entreprises au Canada et aux États-Unis, illustre l'ampleur du désavantage canadien<sup>102</sup>. Ce tableau nous rappelle aussi qu'une entreprise en démarrage à Boston et une autre établie à Montréal se font concurrence dans l'environnement nord-américain. Pourquoi la valeur des entreprises canadiennes est-elle tellement plus basse ?

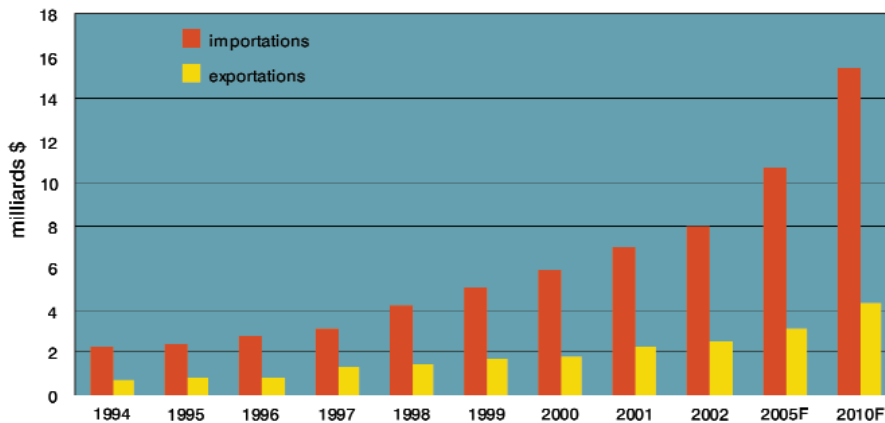
Cette faiblesse est lourde de conséquences. Des investissements massifs dans la recherche fondamentale peuvent être perdus si les entreprises canadiennes n'arrivent pas à prendre le virage de la commercialisation de manière opportune; elles risquent alors l'effondrement ou leur rachat par des entreprises étrangères et dans ces circonstances, la valeur des emplois créés et du capital investi nous échappera puisque le potentiel commercial se fera hors de nos frontières. En fin de compte, c'est toute la capacité concurrentielle du Canada, dans une économie mondiale axée sur le savoir, qui en sera affectée.

La balance commerciale négative croissante dans les secteurs pharmaceutique et des produits médicaux souligne la faiblesse concurrentielle du Canada. Bien que les exportations aient augmenté, la croissance des importations a été beaucoup plus élevée (Figure 19).

<sup>101</sup> Ernst & Young. « *Beyond Borders* » (2003), p. 5.

<sup>102</sup> A Schincariol, président et PDG, Viventia Biotech. « *Barriers to Success: Access to Financial and Human Resources* », table ronde des PDG (11 avril 2003), Toronto, diapositive 17.

**Figure 19 : Importations et exportations canadiennes des produits pharmaceutiques et médicaux**



*Note : La catégorie "Drogues et médicaments" (code SIC 3741) inclut 45 catégories de médicaments pour les humains et les animaux.*

*Source : Présentation du Conseil bioscientifique d'Ottawa, On the importance of building Canadian biopharma manufacturing capacity, résumé (2004).*

Comme la Figure 19 l'indique, on s'attend à ce que le déficit augmente à 11,4 milliards de dollars en 2010, par rapport à un déficit de 4,7 milliards en 2001 et un déficit de 1,8 milliard en 1997. En même temps, la part du Canada dans la production pharmaceutique domestique et mondiale, continue de décroître. Il est peu probable que le Canada puisse se bâtir un avantage comparatif général dans le secteur des produits pharmaceutiques. Mais en même temps, il doit augmenter la valeur de ses exportations de produits pharmaceutiques au même rythme ou mieux que la valeur des importations, afin de maintenir ou d'améliorer sa balance commerciale dans ce domaine. De plus, dans une perspective de réalisations scientifiques, le Canada ne devrait pas céder à la concurrence. Le Canada peut faire mieux.

### 2.12.1 Les obstacles qui nuisent à une commercialisation fructueuse

Les commentaires reçus pendant les consultations de la Carte routière et le sommaire des analyses ont permis d'identifier les principaux obstacles qui limitent les réussites de commercialisation enregistrées par les entreprises canadiennes. Ces obstacles sont :

- le manque de cadres supérieurs compétents en développement des produits et en commercialisation, qui sont des qualités nécessaires pour orienter les plans de développement et pour obtenir le financement;
- le manque d'apport soutenu et oportun en capital, nécessaire en phase de démarrage pour renforcer la PI et produire la preuve de principe;
- l'essaimage prématuré par les universités qui donne naissance à des entreprises aux portefeuilles faibles en brevets et en produits.

Ces obstacles sont interreliés. Bien que le Canada ait lancé de nombreuses nouvelles entreprises, elles sont dès le départ en position de faiblesse par rapport aux entreprises américaines puisqu'elles ont moins de capital pour entreprendre l'élaboration et la protection de la PI. De plus, en raison d'un faible roulement au niveau des gestionnaires expérimentés et efficaces dans les grandes entreprises pharmaceutiques, il y a peu de directeurs de produits expérimentés disponibles pour la gestion de jeunes entreprises de biotechnologie et qui peuvent prendre des décisions relatives au développement des produits et au processus d'affaires axés vers la commercialisation afin d'obtenir de meilleurs résultats. Il faut aussi combler l'écart culturel qui existe dans la plupart des entreprises en démarrage, puisqu'elles sont gérées par les chercheurs qui ont développé l'aspect scientifique sans avoir d'expérience avec l'aspect de la commercialisation. Cette liste de points faibles correspond aux critères clés que les bailleurs de fonds utilisent pour prendre des décisions d'investissement. Les investisseurs du secteur privé mesurent les éléments suivants pour évaluer la pertinence d'un financement :

- une équipe de gestion expérimentée et efficace, capable d'effectuer le développement des produits et de communiquer avec la communauté des affaires;
- une solide expertise scientifique et technologique, mais principalement une protection de la PI préférablement reliée à une technologie habilitante. Une bonne preuve de principe ou des données précliniques très solides sont des facteurs clés;
- une occasion d'affaires intéressante, où l'entreprise a un modèle d'affaire qui ouvre la voie vers la commercialisation, avec des rendements financiers intéressants pour les investisseurs et les actionnaires.

En combinant tous ces facteurs, il est possible de présenter en 10 points les principaux aspects qui font obstacles à la commercialisation au Canada :

- Le Canada compte sur les universités pour entreprendre la recherche fondamentale et pour le démarrage de nouvelles entreprises, beaucoup plus que tout autre pays;
- Le Canada a une forte capacité de recherche/découverte qui génère de nombreuses opportunités. Les chercheurs canadiens sont aussi efficaces que ceux des autres pays pour la production de nouvelles découvertes mesurée en fonction du nombre de citations scientifiques et de divulgations des inventions. Toutefois, seules quelques-unes de ces découvertes mènent à des brevets, contrairement aux autres pays;
- Le niveau de commercialisation au Canada est faible, se classant presque dernier parmi les pays de l'OCDE;
- La technologie canadienne issue des universités et les instituts de recherche est lancée par les entreprises en démarrage plus rapidement qu'aux États-Unis;
- De plus, il y a un écart dans le capital de démarrage disponible pour renforcer la PI, compléter la preuve de principe et déterminer le potentiel du marché. Les entreprises en démarrage canadiennes sont plus faiblement financées. Une subvention moyenne de la *NIH* aux États-Unis est d'environ 1 million de dollars, contre une moyenne de financement initial d'environ 100 000 dollars au Canada;
- En conséquence, les compagnies canadiennes ont moins de ressources pour achever le développement initial et ne réussissent pas à se constituer un solide portefeuille de PI;
- Le niveau de financement gouvernemental, utilisé notamment pour la construction des infrastructures de recherche/découverte, est parmi les plus élevés parmi les pays de l'OCDE mesuré en pourcentage du budget du gouvernement. Les investisseurs privés initiaux doivent financer le développement d'un portefeuille intellectuel et payer pour la recherche requise pour la preuve de principe;
- En raison de la faible capitalisation et de la faiblesse des brevets, les entreprises canadiennes sont désavantagées, sur le plan concurrentiel, quand elles cherchent à obtenir du capital de risque supplémentaire;
- Les investisseurs en capital de risque au Canada, la principale source de financement pour les étapes de prédémarrage et de démarrage des entreprises, financent les compagnies canadiennes ainsi que les compagnies américaines;
- Les entreprises sont la principale source de financement du développement commercial, mais elles fournissent seulement 75 % du niveau de financement disponible que reçoivent les entreprises dans les pays de l'OCDE. Les entreprises canadiennes forgent moins d'alliances stratégiques, qui représentent la principale source de capital pour les entreprises biopharmaceutiques américaines. Cette situation pourrait être attribuable aux brevets et aux portefeuilles de brevets plus faibles.

Puisque la naissance prématurée des entreprises prometteuses est à l'origine du problème canadien de commercialisation, les causes de ce problème peuvent être identifiées à tous les niveaux, ou presque, du système d'innovation au Canada :

- les universités en sont responsables, car elles mettent l'accent sur le nombre des jeunes entreprises plutôt que sur la qualité et la robustesse des entreprises en démarrage qu'elles produisent;
- les programmes de subventions gouvernementaux en sont également responsables, car le gouvernement accorde des subventions en fonction de paramètres scientifiques plutôt qu'en fonction de critères de succès commercial. Certains investisseurs privés soutiennent qu'il y a suffisamment de capitaux au Canada pour les entreprises solidement établies, mais qu'il y a trop de jeunes entreprises dont les capacités laissent à désirer;

- Les entreprises qui ont dépassé l'étape de démarrage (qui essaient de terminer la preuve de principe jusqu'à la phase II) reçoivent aussi des investissements plus faibles, ce qui les prive des ressources nécessaires pour mener à terme les essais cliniques. Résultat : elles se contentent du développement d'un ou de deux produits, une stratégie risquée qui est fréquemment vouée à l'échec.

Cette faiblesse peut aussi avoir des répercussions pour les jeunes entreprises canadiennes en post-démarrage, puisque certains investisseurs canadiens pourraient chercher à investir dans des entreprises américaines ou étrangères, où ils peuvent trouver des entreprises qui possèdent des brevets plus solides et présentent moins de risques<sup>103</sup>. Pour les entreprises qui sont à leur début ou en post démarrage au Canada, l'absence de cadres supérieurs expérimentés qui ont des compétences pour le développement de produits, qui sont capables d'élaborer le modèle d'affaires de l'entreprise et le communiquer aux investisseurs est également un facteur limitatif. Une autre contrainte qui affecte la croissance des entreprises, s'explique par le fait que le Canada ne possède pas de regroupement de personnes expérimentées aux compétences spécialisées, capables de créer un environnement qui stimule la synergie et la progression rapide.

Il est temps pour le Canada de régler ces points faibles au moment où de plus en plus de progrès technologiques sont accomplis. En fait, des mesures doivent être prises rapidement afin de protéger les investissements considérables qui sont consentis pour la recherche. L'élément encourageant, comme mentionné plus haut, est que la révolution de la génomique présente des avantages économiques pour les petites et moyennes entreprises à forte densité de recherche au Canada.

Les nouvelles technologies créent un impact majeur, puisque les chercheurs sont maintenant capables d'identifier et de cribler un grand nombre de molécules sélectionnées qui ciblent plus précisément des états pathologiques spécifiques. Il deviendra maintenant possible de concevoir des médicaments qui sont plus efficaces, spécifiquement pour le groupe de patients qui peut en bénéficier. Cette situation contraste avec la stratégie actuelle qui consiste à fabriquer un produit d'utilité plus générale pour traiter de grands groupes de patients. Ainsi, bien que plusieurs produits soient disponibles, le potentiel de marché pour chacun des produits sera probablement moindre avec des ventes d'environ 200 millions de dollars. Il y aura peut-être moins de médicaments vedettes qui atteindront des chiffres de ventes exprimés en milliards de dollars que les grandes entreprises pharmaceutiques doivent produire afin de poursuivre leur croissance et obtenir les revenus qui justifient le risque.

Ces technologies récentes offrent de nouvelles opportunités qui permettront au Canada de développer cette industrie, puisque le processus de découverte de médicaments, la méthode de prestation de soins de santé et la chaîne de valeur de l'industrie biopharmaceutique subissent de profonds changements.

Puisque la structure même de l'industrie sera modifiée, cette occasion favorisera la croissance des entreprises qui génèrent des revenus moins élevés pour leurs médicaments. Ces changements seront bénéfiques pour le Canada, car sa faiblesse actuelle caractérisée par l'absence de grandes infrastructures dans le domaine des produits pharmaceutiques — maintes fois présentée comme la raison fortuite de l'essaimage prématuré des nouvelles entreprises — pourrait ne plus être aussi importante à l'avenir. Le système de soins de santé intégré canadien est un avantage.

### 2.12.2 Éliminer les obstacles

Si le Canada veut continuer à progresser, voici ce qui devrait être fait : plutôt que de générer des programmes multiples et dispersés, il faut que tous les intervenants, le gouvernement, l'industrie, les universités et les investisseurs prennent des mesures coordonnées pour mettre en œuvre des solutions qui ciblent les obstacles aux succès. Le principal objectif est de mettre sur pied un plus grand nombre d'entreprises viables.

<sup>103</sup> Harrison. op.cit., diapositive 11.

### 2.12.3 Les principes gagnants

Les solutions devraient être fondées sur les principes suivants :

- utiliser les compétences spécialisées du secteur privé pour faire l'évaluation générale et choisir des gagnants;
- utiliser les programmes gouvernementaux pour faciliter les conditions et verser une somme égale aux fonds investis par un tiers;
- s'assurer que les universités, le gouvernement et les industries participent;
- ne pas limiter le nombre d'entreprises en démarrage, mais établir des critères de financement qui visent à contrer les obstacles;
- choisir des solutions qui soutiennent tous les secteurs de la haute technologie;
- modifier les programmes gouvernementaux existants de sorte qu'ils mettent l'accent sur les solutions aux obstacles;
- concentrer l'action sur les obstacles qui nuisent à la commercialisation.

### 2.12.4 Le programme d'action

Afin de tabler sur l'excellence scientifique du Canada, la commercialisation doit être intégrée à la stratégie d'innovation. Pour y parvenir, le Canada devra réévaluer ses programmes actuels de soutien à la recherche et au développement, et à la commercialisation initiale afin de mettre sur pied des entreprises plus robustes qui parviendront à attirer les capitaux des investisseurs. En d'autres termes :

**Avant de solliciter du financement sur les marchés privés, il faut encourager les entreprises essaimées à bâtir leurs équipes de gestion, à renforcer leurs propriétés intellectuelles et leurs preuves de principes.**

**L'examen des méthodes de financement disponibles pour les nouvelles entreprises qui franchissent l'étape de recherche pour s'attaquer à la commercialisation, suggère que les programmes actuels doivent être plus souples et dotés de ressources supplémentaires<sup>104</sup>. Certains pays — notamment les États-Unis — ont créé des programmes spéciaux destinés aux nouvelles entreprises (tels que le SBIR) pour atteindre cet objectif. Le Canada pourrait obtenir des résultats analogues grâce aux programmes existants, tels le PARI, le PTC ou le Programme de preuve de principe des IRSC, à la condition que les objectifs qui visent à préparer les entreprises soient explicites et que les critères d'évaluation des demandes soient convenablement ajustés pour refléter les exigences commerciales ou d'affaires.**


**Encourager les Bureaux de liaison entreprises-université à consacrer des ressources à la préparation des entreprises qui envisagent de recourir au marché des capitaux.**

**Dans de nombreux cas, l'accent est mis sur la production rapide de revenu par l'octroi souvent prématuré de licences technologiques. Il serait plus approprié d'inciter les universités ou les organisations spécialisées en évaluation des technologies de jouer le rôle d'une banque d'investissement en combinant au besoin différentes petites entreprises aux technologies spécifiques afin de créer une nouvelle entreprise plus intéressante et plus solide.**

**Apporter des modifications aux lois sur l'immigration et sur la fiscalité afin que le Canada puisse attirer des gestionnaires internationaux chevronnés capables de diriger les entreprises canadiennes.**

**Il y a eu des modifications constructives apportées aux règles de l'immigration. De plus, certaines initiatives provinciales — notamment celles au Québec — montrent le type de créativité et d'initiative qu'il faut mettre en œuvre. Toutefois, pour que ces programmes soient entièrement efficaces, ils doivent être appliqués à l'échelle nationale.**

<sup>104</sup> Le programme *Small Business Industrial Research* (SBIR) est un exemple d'initiative destinée à permettre aux nouvelles entreprises dans des secteurs stratégiques de progresser vers les étapes de preuve de principe afin de maximiser les chances d'une commercialisation efficace.



Comme ces recommandations visent le gouvernement, les universités et l'industrie, il est aussi recommandé que le gouvernement facilite le changement en dirigeant l'attention nationale sur le problème et ses solutions. La mise en œuvre du processus de changement peut être soutenue à l'aide d'un organisme central qui verrait à guider les programmes.

Une série de mesures de relance plus détaillée qui visent les recommandations formulées ci-dessus, est présentée en annexe du présent rapport.



The background features a vibrant green and yellow color palette. It is composed of several overlapping circles of varying sizes and opacities, some containing a fine grid pattern. Thin, light-colored lines crisscross the scene, creating a sense of depth and movement. The overall aesthetic is clean, modern, and organic.

## **Annexes**

## Annexe 1 : Éliminer les obstacles au développement des produits biopharmaceutiques canadiens

Les chiffres entre parenthèses font référence aux descriptions détaillées des solutions proposées à la fin de ce tableau.

### Barrière 1

#### Les entreprises canadiennes démarrent trop tôt, avec peu de capitaux et de protection de la PI.

Solutions du gouvernement	Solutions de l'université	Solutions de l'industrie
<p>1. Réorienter et accroître le nombre des programmes et subventions pour les technologies de démarrage qui démontrent de principes scientifiques solides, un potentiel important de propriété intellectuelle (PI) et un modèle d'affaires qui augmente la probabilité de viabilité commerciale.</p> <p>2. Modifier le PARI, à la lumière des autres programmes efficaces tels que le SBIR aux États-Unis afin de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. disposer de fonds supplémentaires pour la commercialisation;</li> <li>b. assurer que les problèmes pour obtenir des fonds soient proportionnels au montant demandé;</li> <li>c. couvrir les dépenses d'entreprise telles que la préparation d'un plan d'affaires, d'une étude de marché et de conseillers en affaires. (1)</li> </ul> <p>3. Mettre en place un cadre juridique et fiscal pour les innovations commerciales pendant la phase universitaire de recherche.</p> <p>4. Créer un guichet unique intergouvernemental. (2)</p>	<p>1. Demander aux Bureaux de liaison entreprises-université d'évaluer la solidité des brevets et la pertinence commerciale du produit, plutôt que se concentrer sur le nombre d'entreprises en démarrage.</p> <p>2. Améliorer les procédures de protection de la PI et d'octroi de licences, en recrutant plus de membres de l'industrie ayant de l'expérience et des compétences spécialisées pour les brevets. (3)</p> <p>3. Mettre en place une infrastructure de pré-incubation dans les universités et les hôpitaux universitaires. (4)</p> <p>4. Rendre disponibles ou plus faciles d'accès les programmes de financement à la recherche, incluant les partenariats entreprises-industrie.</p> <p>5. Créer un fonds de preuve de principe. (5)</p> <p>6. Créer des consortiums de recherche conjoints publics-privés.</p>	<p>1. Organiser des associations industrielles pour mettre en place une coordination conjointe des Bureaux de liaisons entreprises-université-industrie dans le but d'établir les critères et les facteurs clés de succès. Cela aiderait à l'évaluation initiale des nouvelles technologies et transmettrait aux universités les réalités de l'industrie.</p> <p>2. Encourager la BDC à élargir ses compétences en biotechnologie et à jouer un rôle dans l'évaluation de la commercialisation. (6)</p>

### Barrière 2

#### Les entreprises en croissance n'ont pas assez de temps et suffisamment de ressources financières pour compléter la preuve de principe pour plus d'un produit.

Solutions du gouvernement	Solutions de l'université	Solutions de l'industrie
<p>1. Revoir et réviser les programmes du gouvernement afin de mettre sur pied un environnement fiscal et juridique favorable aux investisseurs dans le domaine de la biotechnologie. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Encourager les investissements privés, locaux et étrangers à l'étape de croissance en offrant des incitatifs qui compensent le risque financier additionnel dans les entreprises canadiennes qui exigent plus de temps pour établir la protection et la validation de brevet. Établir un fonds d'investissement de 200 millions de dollars qui servira d'investissement de contrepartie du secteur privé sur une base non diluée, peut-être jusqu'à une limite de 10 à 15 millions de dollars par entreprise, mais pour une période minimale de trois ans.</li> </ul>	<p>1. Les universités devraient harmoniser le processus de transfert technologique afin de devenir plus conscientes des besoins et des contraintes de l'industrie en matière de solidité des brevets et de financement. (3) (10) (13)</p>	<p>1. Initier des activités promotionnelles pour certaines institutions cibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Proposer de nouveaux dispositifs de financement et maximiser les instruments existants de capitalisation.</li> <li>b. Créer une vitrine permanente pour encourager le réseautage entre les entreprises et les investisseurs.</li> <li>c. Encourager les associations à organiser des forums pour stimuler la communication entre l'industrie et le gouvernement.</li> </ul> <p>2. Promouvoir l'industrie de la biotechnologie au réseau financier d'anges financiers et aux administrateurs de fonds.</p>

- b. Modifier les règles de blocage des titres suite aux premiers appel public à l'épargne (PAPE).
- c. Offrir des incitatifs fiscaux aux individus qui investissent directement dans un fonds CR de biotechnologie ou dans une entreprise de biotechnologie privée, comme le Régime action croissance PME au Québec.
- d. Modifier les réglementations afin que les caisses de retraite et les compagnies d'assurance puissent investir une partie de leurs actifs dans des fonds en CR pour la biotechnologie.
- e. Offrir une garantie du gouvernement pour protéger les compagnies d'assurance et les caisses de retraite face à des pertes potentielles pour leur investissement dans le fonds de CR pour la biotechnologie. (7)

3. Accroître la compétence en CR, en embauchant des spécialistes en produits pharmaceutiques afin qu'ils éduquent les investisseurs institutionnels au sujet des opportunités d'investissement en biotechnologie. (8)

4. Créer un fonds spécial d'investissement en biotechnologie ou maximiser les fonds existants, en appliquant des mesures similaires à celles mentionnées précédemment. (9)

### Barrière 3

**L'absence de gestionnaires expérimentés aux étapes de démarrage et de croissance, nécessaires pour la commercialisation.**

Solutions du gouvernement	Solutions de l'université	Solutions de l'industrie
<p>1. Continuer de soutenir les programmes de formation en biotechnologie qui sont financés actuellement, incluant la formation pour les gestionnaires. (10)</p> <p>2. Penser offrir du soutien à un nombre limité de grappes régionales afin d'encourager et de financer un regroupement de gestionnaires expérimentés afin qu'ils agissent comme conseillers auprès des multiples entreprises qui sont à leurs débuts ou qui ont dépassé l'étape de démarrage.</p> <p>3. Augmenter le financement des incubateurs d'entreprise afin de garantir le recrutement de personnel expérimenté et le paiement des honoraires pour les consultants en affaires. (11)</p> <p>4. Réviser les dispositions fédérales, là où c'est possible, pour améliorer la capacité de l'industrie de recruter des gestionnaires expérimentés d'autres pays. Exemples :  a. Revoir les lois sur l'immigration pour faciliter l'immigration des chercheurs et des cadres supérieurs, ainsi que leurs familles.  b. Offrir des congés fiscaux aux chercheurs étrangers et aux cadres supérieurs. (12)</p> <p>5. Harmoniser le programme de création d'emplois avec la création de la propriété intellectuelle, en rendant les programmes de RS&amp;DE plus efficaces. (12)</p>	<p>1. Mettre en place des programmes de formation courts qui mettent l'accent sur les critères de l'industrie. (11)</p> <p>2. Harmoniser les programmes universitaires avec les besoins de l'industrie. (8) (11)</p> <p>3. Créer un institut international interuniversitaire de formation des cadres supérieurs pour l'industrie. (8) (11)</p>	<p>1. L'industrie devrait encourager les programmes de mentorat. Exemples :  a. Créer un programme de mentorat université-industrie.  b. Rendre les investisseurs plus conscients de leur rôle dans le soutien de la gestion d'entreprise.  c. Créer un programme de mentorat et de commandites.</p> <p>2. Améliorer la composition des conseils d'administration, en y ajoutant des représentants de l'industrie expérimentés et un plus grand nombre de représentants internationaux.</p> <p>3. Accroître le nombre des opportunités de réseautage afin d'élargir les compétences. Exemples :  a. Fournir aux entreprises une liste d'experts clés qui sont disponibles pour les conseils d'administration, les comités consultatifs ou la consultation dans le domaine des affaires.  b. Rendre les études de cas disponibles et les faire circuler.  c. Encourager les activités de réseautage entre les cadres supérieurs en biotechnologie et les entreprises canadiennes pharmaceutiques et en recherche clinique.</p> <p>4. Faire la promotion des entreprises biopharmaceutiques canadiennes aux entreprises américaines et internationales afin d'attirer des employés. (14)</p> <p>5. Organiser des forums industrie-gouvernement.</p>

## Description des solutions potentielles

### Modifications du mandat du PARI (1)

Le PARI a un programme pilote au Québec qui couvre les dépenses d'entreprise telles que les études de marché, le développement d'une stratégie de promotion, les études coûts-avantages et la protection de la PI. Le programme est limité à 10 entreprises pour la période 2004-2005; depuis avril 2004, quatre entreprises ont bénéficié de ce programme. Le PARI couvrira jusqu'à 50 % des dépenses admissibles avec un maximum de 25 000 dollars. Le programme est actuellement en révision.

Un autre programme d'une agence du gouvernement fédéral est également disponible au Québec. Développement économique Canada pourrait investir jusqu'à 25 000 dollars dans les entreprises enregistrées au programme de pré-incubation du Centre québécois d'innovation en biotechnologie (CQIB). Cet investissement prend la forme d'un prêt non garanti, et l'entreprise doit investir 25 % des fonds nécessaires. Ce programme a permis au CQIB d'attirer des entreprises en démarrage d'autres incubateurs d'entreprise, en raison de la difficulté des entreprises à financer des dépenses telles que la préparation du plan d'affaires, la protection de la PI, les études de marché et les frais juridiques et comptables.

### Guichet unique (2)

Différents ministères et organismes gouvernementaux ont divers programmes d'aide financière qui pourraient être très utiles aux entreprises biopharmaceutiques. Parcourir les documents et les différents sites Web est un travail à plein temps qui devient rapidement très frustrant pour les entrepreneurs qui finissent par ne plus savoir quelle direction prendre. Un bureau central devrait être mis sur pied afin d'orienter les entrepreneurs vers les programmes qui répondent à leurs différents besoins.

### Les universités et le personnel qualifié (3)

La plupart des bureaux de transfert technologique des universités bénéficieraient de l'ajout de personnel ayant une expérience de l'industrie et de la création de relations plus solides avec leurs agents de brevets. Les membres de l'industrie pourraient devenir des employés ou (préférentiellement) des experts-conseils. Cette approche donnerait aux personnes qui s'occupent du transfert technologique dans les universités une meilleure compréhension des besoins de l'industrie et de son *modus operandi*. L'accès à un réseau de personnes qui s'occupent des activités d'expansion commerciale des entreprises dans le secteur des soins de santé serait également utile. Il n'y a pas eu de fonds pour permettre aux universités d'embaucher ce personnel spécialisé et l'assistance du gouvernement pourrait être nécessaire pour soutenir les bureaux de transfert technologique dans cette tâche.

### Infrastructure de pré-incubation (4)

Le Québec a tenté une fois de mettre sur pied une infrastructure de pré-incubation quand le gouvernement provincial a créé Valorisation Recherche Québec (VRQ); l'organisme a obtenu 50 millions de dollars pour la création de quatre sociétés de valorisation pour travailler avec tous les établissements d'enseignement supérieur de la province et financer les différents projets soumis à ces organisations. Aujourd'hui, on peut dire que le succès de ces groupes a été, selon plusieurs experts en matière de transfert technologique, sous les attentes pour diverses raisons. De plus, le financement des sociétés de valorisation par le gouvernement provincial prendra fin le 31 mars 2006. Même si cette expérience n'a pas eu de succès, cette stratégie devrait continuer avec les modifications nécessaires. Parmi les raisons possibles du manque de performance, on mentionne :

- l'absence de produits livrables;
- l'absence d'expérience d'affaires des cadres supérieurs;
- l'utilisation d'un modèle similaire à celui utilisé par les Bureaux de liaison entreprises-université;
- objectif irréaliste (autofinancement dans la sixième année de fonctionnement de la société);
- manque de point de repère — tous les types de technologies ont été financés.

### Fonds de preuve de principe (5)

Il y a déjà quelques fonds de preuve de principe : le Centre québécois de valorisation des biotechnologies (CQVB), les quatre Sociétés de valorisation, le Programme de démonstration de principe des IRSC et le PARI. Généralement, les montants disponibles sont insuffisants, alors que d'autres programmes sont dédiés aux entreprises privées seulement (c'est le cas du PARI et du CQVB). Un « Fonds canadien de preuve de principe de la biotechnologie » de 10 millions de dollars devrait être créé pour les universités et géré par une agence. Le PARI pourrait être un candidat approprié pour la gestion de ce fonds, puisqu'il gère déjà ce type de programmes.

### Amélioration des capacités d'évaluation de la BDC (6)

La BDC a pour mandat d'investir dans différents secteurs de l'économie, mais ses analystes n'ont généralement pas une compréhension complète de l'industrie de la biotechnologie. De plus, certains experts que la BDC a recommandé pour aider les entreprises où la BDC a investi ou pense investir n'ont pas d'expérience du secteur des soins de santé et pour cette raison ne peuvent pas contribuer à la croissance de l'entreprise. La BDC devrait élargir son réseau pour inclure plus d'experts en biotechnologie.

Une solution potentielle serait d'adopter la même stratégie que la Caisse de dépôt et placement du Québec : donner le mandat à un investisseur spécialisé en capital de risque de gérer ses investissements dans le secteur de la biotechnologie, ainsi que ses investissements dans d'autres secteurs novateurs. En d'autres mots, la BDC pourrait mettre sur pied une succursale spécialisée dans le secteur de la biotechnologie ou le gouvernement pourrait investir une partie de ses fonds avec un gestionnaire spécialisé en fonds de biotechnologie.

### L'investissement par les compagnies d'assurance et les caisses de retraite (7)

Ces compagnies sont généralement peu enclines à courir des risques, car elles doivent conserver les fonds pour répondre aux obligations futures. Le gouvernement canadien pourrait garantir une portion de leurs pertes potentielles, 50 % par exemple, par un certain type de fonds d'assurance.

Nos agences du marché des valeurs mobilières imposent des règles de blocage des titres qui empêchent les investisseurs originaux de quitter une entreprise de manière opportune pour leur permettre de faire d'autres investissements. Au Canada, les investisseurs en capital de risque peuvent transiger seulement un certain pourcentage de leurs actions par trimestre, en fonction de leur statut original dans l'entreprise, pendant une période de 18 à 24 mois. Aux États-Unis, un investisseur en capital de risque peut transiger toutes ses actions en un seul trimestre (90 jours) après les PAPE.

### Augmentation des compétences du personnel en CR (8)

Voir les commentaires aux points 3, 6 et 13.

### Fonds spécial en biotechnologie (9)

Au cours des dernières années, il y a eu plusieurs tentatives infructueuses de création d'un tel fonds spécial (tel que le *Biopharma Drug Development Accelerator* ou *BioMundis*, les deux dédiés au financement de rondes subséquentes au financement initial en biotechnologie). Les gouvernements devraient penser offrir des incitatifs fiscaux pour encourager la création d'un tel fonds. Les gouvernements provinciaux devraient aussi penser investir dans un fonds spécial en biotechnologie sans s'impliquer dans la gestion, mais avec des conditions pour garantir que la majorité de l'argent soit investi dans des entreprises canadiennes ou avec toute autre condition économique qu'ils voudraient imposer. Les gouvernements ne devraient pas imposer des conditions sociales et politiques. Ils devraient aussi penser offrir des incitatifs fiscaux aux individus qui investissent dans ce fonds spécial, similaires à ceux donnés aux investisseurs dans les fonds de travailleurs.

### **Les programmes financés de gestion de la biotechnologie (10)**

Beaucoup d'universités ont commencé à offrir des cours d'administration des affaires, notamment pour le secteur des soins de santé. Au Québec, l'UQAM et l'Université Laval ont des programmes de MBA pour les gestionnaires du système de soins de santé. D'autres universités, telle l'Université de Sherbrooke, ont conçu des programmes de pharmacologie qui contiennent quelques cours d'administration des affaires adaptés au secteur des soins de santé. Les gouvernements devraient soutenir financièrement les universités qui offrent ces programmes et soutenir aussi les étudiants qui s'y inscrivent. Ils devraient également trouver des incitatifs pour les entreprises qui les encourageraient à envoyer les employés sélectionnés suivre ces programmes. Le gouvernement devrait continuer à soutenir les programmes de formation en biotechnologie qui sont financés actuellement, comme les programmes du Conseil des ressources humaines en biotechnologie.

### **Financement des incubateurs d'entreprise (11)**

Le taux de survie des entreprises en démarrage inscrites dans un programme d'incubation d'entreprises est supérieur à celui des autres entreprises. Une partie des coûts de fonctionnement des incubateurs d'entreprise est financée par le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux. Récemment, la contribution des gouvernements a diminué considérablement, obligeant ainsi les incubateurs d'entreprises à augmenter leurs frais (en limitant le nombre des entreprises qui peuvent se permettre leurs services) ou à réduire le nombre des services qu'ils offrent. Les gouvernements devraient augmenter leur soutien financier pour les incubateurs d'entreprises pour qu'il atteigne au moins les niveaux précédents. Les gouvernements devraient aussi réfléchir aux investissements qu'ils feront pour les recommandations 1, 4 et 5.

### **Congés fiscaux pour les chercheurs étrangers et les gestionnaires (12)**

Un programme fédéral de congé fiscal, similaire à celui utilisé au Québec, devrait être conçu pour les chercheurs étrangers et les gestionnaires, ainsi que pour les Canadiens qui sont à l'étranger et qui veulent retourner au Canada.

### **Besoins de formation et besoins de l'industrie (13)**

L'industrie de la biotechnologie connaît une pénurie aiguë de gestionnaires qualifiés. Les programmes de formation universitaire devraient se concentrer sur les besoins de l'industrie — non seulement offrir des cadres supérieurs formés, mais en offrir de façon opportune. Les universités devraient faire des efforts pour travailler avec l'industrie afin de mieux identifier ses exigences actuelles et futures, autant pour la recherche et que pour le personnel de gestion.

### **Attirer le personnel qualifié des États-Unis et d'autres pays (14)**

En faisant appel aux représentants du Département des affaires étrangères et du commerce extérieur et en travaillant avec les associations de gens d'affaires, telle Montréal International, le gouvernement canadien pourrait élaborer une série d'activités dans des villes clés choisies à travers le monde pour attirer des spécialistes de la recherche qualifiés ainsi que des cadres supérieurs expérimentés.

## **Annexe 2 : Consultations**

Le Comité directeur biopharmaceutique aimerait remercier tous ceux qui ont participé ou ont représenté d'autres personnes aux événements que le Comité a organisés. Le Comité aimerait également remercier ceux qui ont revu les nombreuses esquisses qui ont mené au rapport final. Ensemble, nous avons pu mener à terme la Carte routière technologique de l'industrie biopharmaceutique.

### **Colombie-Britannique**

Christopher Neuman, PDG, Pheromone Sciences Corporation  
Craig Sibley, Select Therapeutics  
Michael Abrams, AnorMED Inc.  
Michael Hope, Inex Pharmaceuticals Corporation  
Nancy Harrison, Ventures West  
Thomas MacRury, Directeur de l'exploitation, Inex Pharmaceuticals Corporation

### **Alberta**

Andrew Baum, SemBioSys  
Bin Huang, Cytovax Biotechnologies Inc.  
Graeme Macaloney, Consultant  
Harm Deckers, Directeur, Propriété intellectuelle, SemBioSys  
Jim Williams, Directeur, Finance et Administration, SemBioSys  
M. Krantz, Biomira  
Myka Osinchuk, Bio Alberta  
Peter Dzikowski, Gestionnaire supérieur, Innovation Policy, Alberta Innovation and Science  
Wayne Scharr, Oncolytics Biotech Inc.

### **Saskatchewan**

Suzanne R. Abrams, Chef d'équipe, Institut de biotechnologie végétale/CNRC  
Wilfred A. Keller, Chef d'équipe, Institut de biotechnologie végétale/CNRC

### **Manitoba**

Wendy M. Johnson, Cangene

### **Ontario**

Adi Treasurywala, Directeur de l'exploitation, Innovations Foundation, Université de Toronto  
Alan Davis, Directeur des Affaires médicales et scientifiques, Novo Nordisk Canada  
Allison Archibald, Industrie Canada  
Andrew McColgan, Directeur, Politiques et Affaires publiques, BIOTECCanada  
Anthony Giovinazzo, Président et PDG, GB Therapeutics Ltd.  
Anthony Ridgway, Santé Canada  
Anthony Schincariol, Président et PDG, Viventia Biotech  
Arvind Mani, Directeur, Développement de politiques, Entreprises pharmaceutiques canadiennes à base de recherche  
Avi Grewal, CFO, Novadaq Inc.  
Betsy Bascom, Vice-présidente à la prospection et aux services aux membres, BIOTECCanada  
Bill Dobson, Programme d'aide à la recherche industrielle/CNRC

Bill Thoms, Nextus Inc.  
Bob Lee, Directeur, Affaires étrangères et commerce international  
Bob Reichert, PARI, CNRC  
Borys Chabursky, Strategic Health Innovations  
Brent Norton, Président et PDG, IMI International Medical Innovations Inc.  
Brian Barber, VP Global Ventures, University Health Network Development Corporation  
Brian Fielding, Directeur des finances, GLYCODESIGN Inc.  
Brian Harling, MDS Nordion  
Carol Fairbrother, Industrie Canada  
Carol Nap, Vice-Président, Politiques et affaires publiques, BIOTECANADA  
Cary Rotman, Industrie Canada  
Colin Goodfellow, Institut de recherche en santé au Canada  
Daniel Bood, Industrie Canada  
Daniel Levac, Groupe des biotechnologies/CNRC  
Darlene Homonko, Analyste, MilestoneMedica Corporation  
David Brener, Institut de recherche en santé au Canada  
David Caspari, Directeur, D. Caspari Consulting  
David Gauthier, Foragen Technologies Management  
David McInnes, Vice-Président, Relations internationales, MDS Nordion  
David Schindler, Président et PDG, Milestone Medica  
Dean Smith, Santé Canada  
Denys Cooper, Alliances stratégiques, CNRC  
Dierdre Shute, Officier supérieur de développement industriel, Industrie Canada  
Frank Gleeson, Président et PDG, MDS Proteomics Inc.  
Gary Webster, Directeur, Registres cliniques, Institut canadien d'information sur la santé  
Geoffrey Sprang, Gestionnaire supérieur, Affaires réglementaires, AMGEN Canada  
George Michaliszyn, Directeur, Industrie Canada  
Godfrey Marchand, Directeur, Affaires et administration ISB/CNRC  
Gord Jans, Partenaire, PricewaterhouseCoopers  
Graeme McRae, Président, Bioniche Life Sciences Inc.  
Graham Strachan, Président, Lorus Therapeutics  
Greg Webster, Institut canadien d'information sur la santé  
Gregory Hawkins, Président et PDG, Gemma Biotechnology Ltd  
Gregory Hines, Président et PDG, Tm Bioscience Corporation  
Guy Stanley, Dr. Guy Stanley Associates  
Hashim Gillani, Directeur, matRegen Corporation  
Ingrid Pongratz, Industrie Canada  
Isa Odidi, Président, IntelliPharmaCeutics Corporation  
Jack Smith, Directeur, Prospective scientifique et technologique, CNRC  
Jacqueline LeSaux, PDG, Ellipsis Biotherapeutics Corporation  
James Heller, Président, James G. Heller Consulting Inc.  
Jan Oudenes, Président, Alphora Inc.  
Jean-Luc Berger, Président, Kyto Biopharma Inc.  
Jeff Atkinson, Brock University  
Jeffrey Charuk, Directeur des finances, Larial Proteomics  
Jennifer Clancy, Agent du Conseil de recherches, Institut des sciences biologiques/CNRC



Jim Brandle, Plantigen  
Jo-Anne Dillon, Directeur, Centre de recherche sur les produits biopharmaceutiques, Université d'Ottawa  
Joe Elliott, Président, Lymphosign Inc.  
John Clement, J.R. Clement & Associates  
John Goudey, Partenaire, Ernst & Young  
Kathleen Brière, Agente principale de projet PARI-PTC, CNRC  
Kathryn Howard, Directeur, Direction générale des sciences de la vie, Industrie Canada  
Ken Lawless, Directeur administratif, Conseil bioscientifique d'Ottawa  
Kevin Fehr, Directeur, Basic Research and Genetics, Glaxo Smith Kline  
Krystyna Miedzybrodzka, Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada  
Lisa Ni, Industrie Canada  
Lorne Meikle, Président et PDG, BCY Life Sciences Inc.  
Luis Barreto, Vice-Président, Politiques publiques, Aventis Pasteur  
Marc Lepage, Génome Canada  
Mark West, Project Leaser, CRT de l'imagerie médicale (Medical Imaging TRM), Industrie Canada  
Mario Perek, Industrie Canada  
Mark Gregory, IsaiX Technologies/Pharmahorizons  
Mark Poznansky, Président, Viron Therapeutics Inc.  
Mark Steedman, Directeur, Expansion commerciale, Interface Biologics  
Martin Barkin, Président et PDG, Z-Tech Canada  
Martin Block, Conseiller financier indépendant  
Martin Sumner Smith, VP, Pharmaceutical and Life Science Solutions  
Matt Bulst, Directeur, Ville de Toronto  
Maureen Lofthouse, Directeur, Partenariat Technologique Canada  
Michael Denny, Directeur des finances, Yorkton Securities  
Michael May, Président, Rimon Therapeutics Ltd  
Michael Mays, Directeur des finances, Cytochroma Inc.  
Michael Thomas, Président et PDG, GYLCODesign Inc.  
Michelle Peel, Institut de recherche en santé au Canada  
Molly Shoichet, Université de Toronto  
Nancy Kelly, Analyste principal en matière de politiques, ministère de l'Entreprise, des Débouchés et de l'Innovation (ON)  
Niclas Stiernholm, PDG, Transplantation Technologies Inc.  
Nika Ketis, Partenaire, Heenan Blaikie  
Owen Powell, Assistant, Industrie Canada  
Paul Arnison, FAAR Biotechnology Group  
Paul Santerre, Président et Chef de la direction, Interface Biologics  
Peter Hadas, Partenaire, Cap Gemini Ernst & Young  
Peter Pecos, Président, Dalton Chemical  
Pierre Charest, Directeur général, Santé Canada  
Robert Dugal, Directeur administratif, Recherche en santé, Entreprises pharmaceutiques canadiennes à base de recherche  
Robert Foldes, Président et PDG, Cytochroma Inc.  
Ron Layden, PDG, High Tide Ventures  
Ron Yamada, VP Marchés mondiaux, Affaires générales, MDS International

Rose Papastamos, Directeur des finances, Spectral Diagnostics Inc.  
Sam Ruttonsha, Président, Hanbury Management Consulting  
Scott Ferguson, Relations d'affaires, Institut des sciences biologiques/CNRC  
Sean Duggan, Hunter Keilty Muntz & Beatty  
Sharon Mah-Gin, Président, Mah-Gin Associates  
Sithian Pandian, Analyste principal en matière de politiques, Bureau de la technologie et de la science, Santé Canada  
Steffen Christensen, Initiative de prospective du CNRC, Université Carleton  
Steve Fabijanski, FAAR Biotechnology Group  
Stuart McKeen, Analyste principal en matière de politiques, Gouvernement de l'Ontario  
Sue Fekete, Manager, Affaires réglementaires, GlaxoSmithKline  
Suzanne Cadden, Lorus Therapeutics  
Ted Pidgeon, Strategic Analysis and Emerging Technologies, AAFC  
Thomas Little, Président et PDG, Visual Sonics  
Tony Cruz, Président et PDG, Transition Therapeutics  
Tony Jevnikar, Plantigen Inc.  
Vanessa Grant, Partenaire, TORYS LLP  
Vicky Francavilla, Toronto Biotechnology Initiative  
William Cowley, CNRC  
William Yan, Santé Canada

### **Québec**

Alain Caillé, Vice-recteur (Recherche), Université de Montréal  
Andre de Villers, Theratechnologies  
Andre Marcheterre, Merck Frosst Canada  
Bernard Lessard, Directeur de l'expansion commerciale, Université du Québec à Montréal  
Bill Cheliak, Supratek Pharma Inc.  
Charles Cazabon, Administrateur délégué, Direction des sciences de la vie, BDC Venture Capital  
Christine Lockman, Conseillère principale, DEC, Phase II, Promenade du Portage  
Dan Giampuzzi, Président et PDG, GeminX Biotechnologies Inc.  
Don Corcoran, Président, MethylGene Inc.  
Don McKibbin, Directeur des Relations publiques et relations avec l'industrie, Aventis Pasteur  
François Arcand, Directeur général, Medicago  
François Schubert, Procrea Diagnostic Laboratories  
Hans Mader, PDG, Procyon BioPharma Inc.  
Jacques St. Denis, Theratechnologies Inc.  
James Howard-Tripp, Président et PDG, Labopharm  
Jean-Marc Juteau, PDG, REPLICor  
Jean Paul Castagne, Président, Conjuchem  
Jim Webster, Directeur, Indépendant  
Kim Ah-You, Conseiller – Planification stratégique, Investment Quebec  
Lisa McKerracher, Bioaxone Thérapeutique  
Lloyd Segal, PDG, Caprion Pharmaceuticals Inc.  
Marcus Brady, NeuroChem Inc.  
Martine Courtemanche, Institut de recherche en biotechnologie  
Michel Bouvier, Professeur, Département de Biochimie, Université de Montréal

Michel Noiseux, Michel Noiseux, Bio-Conseil

Paul Baehr, PDG, IBEX Technologies Inc.

Perry Niro, Directeur général/Directeur administratif, BioQuébec

Roger Marchand, Directeur des industries de la santé, Gouvernement du Québec

Robert Livingston, Merck Frosst

Serge Hebert, BioAgral Inc.

Wayne Bryant, Président, Spectrum Medical Market Consultants

Yves Cornellier, Theratechnologies Inc.

### **Terre-Neuve**

Margaret Miller, Directeur du marketing, Faculté de médecine, Memorial University

Shelley King, NovaLipids

### **Nouveau-Brunswick**

John Argall, Directeur administratif, BioAtlantic

### **Nouvelle-Écosse**

Ian Anderson, Président, NovaNeuron Inc.

Kenneth Rozee, Dalhousie University

### **États-Unis**

Hunterson Henrie, Administrateur délégué, Ferghana Partners

### **Annexe 3 : Comité directeur**

**Dr. Paul Arnison**

FAAR Biotechnology Group

**Dr. George Michaliszyn**

Direction générale des sciences de la vie  
Industrie Canada

**M. Michel Noiseux**

Président  
Michel Noiseux, Bio-Conseil Inc.

**M. Mario Perek**

Direction générale des sciences de la vie  
Industrie Canada

**Mme Ingrid Pongratz**

Direction générale des sciences de la vie  
Industrie Canada

**Dr. Anthony Schincariol**

Président  
Schincariol & Associates

**Dr. Guy Stanley**

Président  
Guy Stanley & Associates









FSC  
Logo

