



AMBASSADE DE FRANCE AUX ETATS-UNIS

Mission pour la science et la technologie

4101 Reservoir Road, NW, Washington DC 20007

Tel : +1 202 944 6249

Fax : 202 944 6219

Mail : publications.mst@ambafrance-us.org

URL : <http://www.ambafrance-us.org>

Domaine : Biotechnologies

Document : Rapport

Titre : Le pôle des sciences de la vie du grand Boston : organisation et stratégie

Auteur(s) : Aline Charpentier, Antoine Mynard

Contact : deputy-inno.mst@consulfrance-boston.org

Date : mai 2009

Numéro :

Mots-clés :	Innovation, Sciences de la vie, Pôles de compétitivité, Nouvelle-Angleterre
Résumé :	<p>Les pôles de compétitivité français font désormais partie intégrante du dispositif national d'innovation. Ils font l'objet de réflexions stratégiques permanentes. Cette réflexion est alimentée par les bonnes pratiques et exemples observés dans d'autres pays, particulièrement aux Etats-Unis où une stratégie similaire est mise en oeuvre mais selon des modalités et une organisation différente.</p> <p>La région de Boston forme le coeur de l'excellence académique en sciences de la vie et sciences médicales de la côte est des Etats-Unis. Cette excellence combinée à la capacité à attirer les activités économiques à haute valeur ajoutée a contribué à structurer le "cluster" spécialisé dans les domaines des biotechnologies.</p> <p>Cette note propose une analyse structurelle et stratégique du "cluster". Elle nous permet de saisir les facteurs clés de son succès. Sont également abordés les aspects liés à l'internationalisation du cluster et les possibles points de convergence avec la France.</p>

NB : Toutes nos publications sont disponibles auprès de l'ADIT - 2 rue brulée – 67000 Strasbourg
– www.bulletins-electroniques.com

Le pôle des sciences de la vie du grand Boston : organisation et stratégie

Tables des matières

1.	Introduction.....	3
2.	Historique / Présentation / Genèse	5
3.	De l'universitaire à l'entrepreneuriat.....	7
3.1	Un environnement académique d'excellence	7
3.1.1	Une offre de formation bien adaptée aux besoins du cluster.....	7
3.1.2	Une recherche reconnue et soutenue.....	8
3.2	Des modèles innovants d'instituts.....	10
3.3	Un solide écosystème entrepreneurial	12
3.3.1	Financement Fédéraux	12
3.3.2	<i>Business angels</i> et VCs : des financeurs privés très actifs	14
3.3.3	Dynamique entrepreneuriale.....	15
4.	Activités industrielles et commerciales	17
4.1	Panorama de l'industrie des biotechnologies dans le Massachusetts	17
4.1.1	La recherche.....	17
4.1.2	Les essais cliniques	18
4.1.3	La production, distribution	19
4.1.4	Bilan de l'activité industrielle en biotechnologies dans le Massachusetts.....	20
4.2	Les relais et les groupes de pression.....	22
4.3	Les initiatives du Massachusetts.....	22
5.	Forces et faiblesses du cluster, perspectives et conclusions	26
	Source.....	31
	Annexes	33

1. Introduction

Alors que les pôles de compétitivité français fêtent leurs quatre ans d'existence et que leur internationalisation se poursuit, les pôles américains se renforcent également. Ils tentent depuis quelques années d'asseoir leurs activités en développant des stratégies de différenciation et d'attractivité tout en faisant face, eux aussi, à une concurrence internationale de plus en plus agressive. Première puissance mondiale, les Etats-Unis conservent des atouts forts dans le domaine des sciences de la vie où leur recherche et leur potentiel industriel restent dominants. Mais contrairement à une idée reçue, c'est souvent au niveau des états que sont conduites les politiques d'innovation.

Les pôles de compétitivité français sont nés de l'idée communément admise que le rapprochement géographique d'acteurs autour d'un champ d'activité ayant un potentiel technologique fort est générateur d'innovations, de valeur ajoutée et de productivité. Même si il n'y a pas eu de volonté de ressemblance avec les pôles américains, ceux-ci, de par leur ancienneté et leur efficacité, restent des modèles qu'il est intéressant d'étudier en termes de bonnes pratiques et de retombées. Celui de Boston nous semble particulièrement instructif et spécifique.

Instructif parce qu'il est issu d'une véritable réflexion sur la place relative du Massachusetts dans la Fédération, la Nouvelle-Angleterre et le reste du monde. En effet, après une décennie, le discours ambiant sur la mondialisation a considérablement évolué. Aux certitudes sur le pôle dominant que constituent les Etats-Unis a succédé un propos plus nuancé fait d'interrogations¹ mais aussi d'opportunités. Parmi ces dernières figure la possibilité de développer des stratégies d'organisation technologique au niveau des états, des régions et de la Fédération selon des modèles de collaboration nouveaux. A ceci s'ajoutent les deux cartes complémentaires de la collaboration internationale et de l'attractivité.

La réflexion conduite au Massachusetts nous paraît également assez spécifique. Avec quelque 6,5 millions d'habitants, le Massachusetts est un état de taille moyenne² mais avec un niveau de vie élevé³. La Nouvelle-Angleterre concentre environ 200 établissements d'enseignement supérieur, dont les plus prestigieux au monde (MIT, Harvard, Boston University, Tufts, etc.), et le plus grand nombre de sociétés de capital risque après la Californie. Mais, le Massachusetts, dans le domaine des sciences de la vie est aussi sérieusement concurrencé par d'autres états comme la Californie (San Francisco, Los Angeles, San Diego) mais aussi New-York, le New-Jersey et la Pennsylvanie. A cette mise en concurrence dans les sciences de la vie s'ajoute la crainte du Massachusetts d'être victime d'un déplacement d'une partie de ses activités à haute valeur ajoutée, à l'instar de celles dans les technologies de l'information dans les années 2000 qui ont partiellement rejoint le pôle dominant de la Californie, au détriment de celles de la « *route 128* ». Pour mémoire, la constitution de ce premier regroupement industriel dans les technologies de l'information et de la communication s'était déjà réalisée à la suite du déclin relatif de l'industrie de défense⁴ et dans le cadre des besoins de développements logiciels du complexe militaro-industriel.

Finalement, l'examen du pôle en sciences de la vie de Boston nous paraît d'autant plus digne d'intérêt que, d'un point de vue théorique, la première personne à avoir formalisé la notion de

¹ Pérennité du modèle américain, émergence de pays comme la Chine, phénomène de délocalisation en raison des coûts de production et de recherche, structuration de l'espace économique et scientifique de l'Europe, etc.

² 20 961 km²

³ En dollars de 2000, le PNB de l'Etat atteint 305 milliards de dollars en 2007 (286 en 2004), soit le 15^{ème} rang des 50 états américains. En revenu par tête, le Massachusetts occupe la 4^{ème} place des 50 états en 2007 (le Connecticut, proche de New-York et état voisin du Massachusetts, se situe lui à la seconde). Plus de 85% de la population travaille dans les secteurs non-industriels (services, recherche, commerce, etc.). Source BEA.

⁴ Raytheon a été créé à Boston en 1922, il reste l'un des plus gros employeurs du Massachusetts.

« *cluster* » est le Prof. Michael Porter, de l'école de commerce de l'Université de Harvard (« *Harvard Business School* »). Il la définit comme une concentration géographique de différents acteurs d'un même secteur d'activité qui mène à des collaborations croisées entre ceux-ci, au partage d'infrastructures et à la création de synergies au niveau de la chaîne de la valeur. Le modèle du « *cluster* » a pour objet de favoriser le développement d'une économie locale dont le moteur serait l'innovation en stimulant la génération de nouveaux champs d'activités et en accroissant la productivité des entreprises dans le secteur. L'analyse de M. Porter trouve son origine dans un document du « *Boston Consulting Group* » de 2003⁵. L'auteur y mesure précisément les performances relatives des sciences de la vie à Boston (emploi, salaires, innovation, etc.) et ses avantages concurrentiels (nombre de brevets, nombre de citations, capacité à attirer des fonds fédéraux de recherche, demande locale, coût de la vie, infrastructures, etc.) pour identifier les zones et les mode d'intervention du gouvernement de l'Etat. Concernant ce dernier point, M. Porter développe l'idée d'un nouveau modèle d'intervention consistant à définir un « *processus de collaboration impliquant le gouvernement à tous les niveaux mais aussi les entreprises, les institutions universitaires et de recherche ainsi que l'ensemble des autres acteurs* ». Dit autrement, la création d'un véritable « pôle » exige que l'état devienne un stratège et un animateur, plutôt qu'un simple pilote passif.

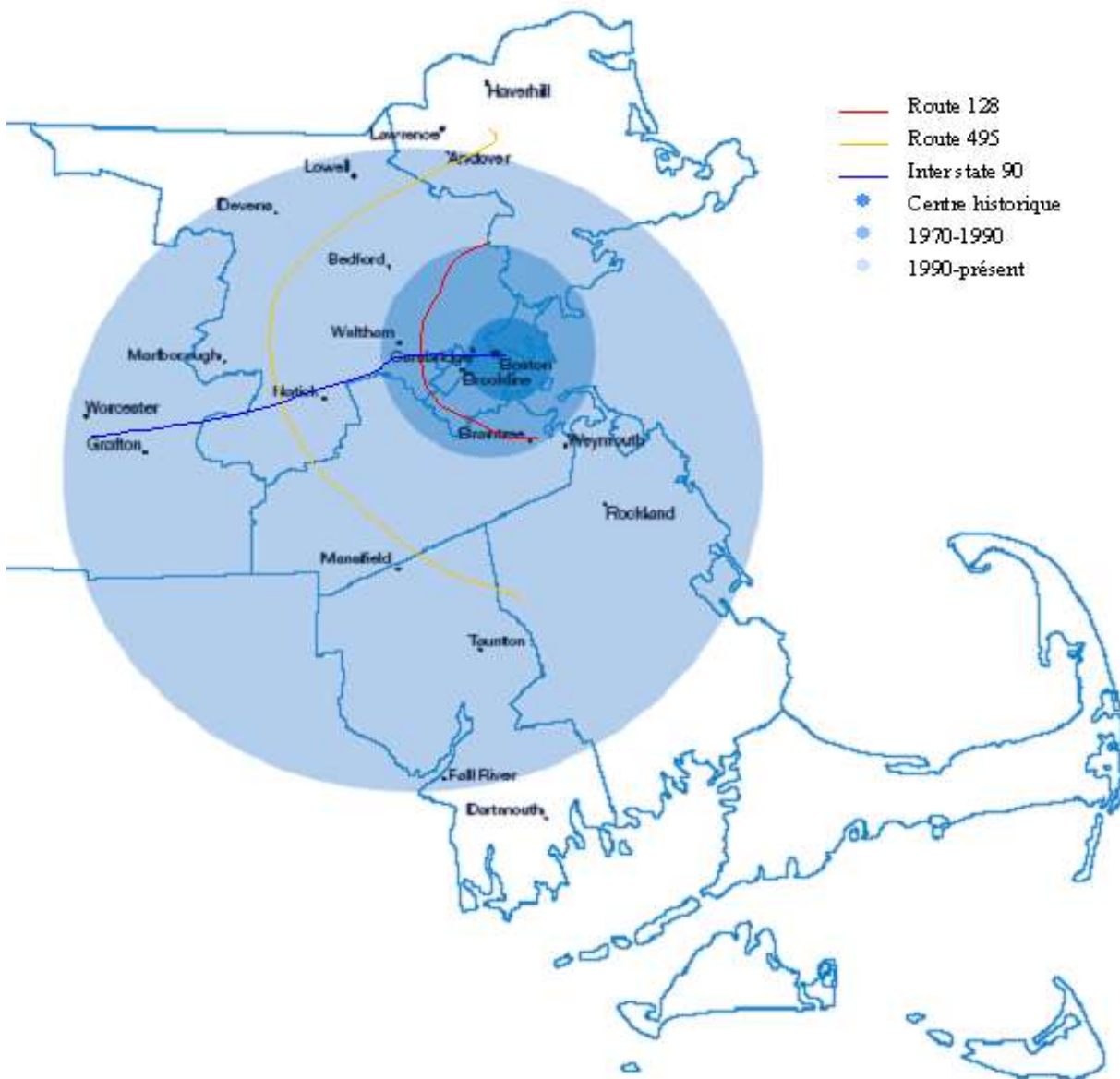
La présente étude s'organise de la façon suivante : après avoir rapidement fait le point sur l'historique, les composantes et les orientations du pôle de Boston, nous examinerons le rôle des structures innovantes et le fonctionnement du pôle. Nous verrons que la gouvernance du pôle de Boston n'a pas de point commun avec ce que nous connaissons en France. Nous expliquerons aussi les forces et les faiblesses de ce pôle afin d'identifier les points de convergence avec la France, tant d'un point de vue thématique qu'organisationnel.

⁵ « *MassBiotech 2010* » publié par le « *Boston Consulting Group* » et le « *Massachusetts Biotechnology Council* » en 2002

2. Historique / Présentation / Genèse

Le corps du cluster est la zone composée de Boston et de Cambridge qui hébergent les institutions mondialement reconnues que sont Harvard (créée en 1640) et toutes ses affiliations ainsi que le Massachusetts Institute of Technology (créé en 1865). Depuis leur création, ces deux centres universitaires sont devenus incontournables en matière de découvertes médicales.

Figure n°1. Évolution du « super cluster » des sciences de la vie du Massachusetts



Source: “Super Cluster; Ideas, Perspectives and Trends shaping the global impact of the Massachusetts life science industry”, PriceWaterhouse Coopers, Juin 2008.

Alors que la *Longwood Medical Area* à Boston, composée de *Harvard Medical School* et de ses hôpitaux affiliés s'est imposée comme un centre d'excellence en matière de recherche médicale, *Kendall Square* à Cambridge, qui héberge le MIT, s'est de son côté érigé en pôle de la recherche pharmaceutique et biotechnologique. Aujourd'hui, *Longwood Medical Area* est composée d'une

douzaine d'organisations d'excellence en médecine dont la plupart sont parmi les 5 meilleures institutions des Etats-Unis dans leurs domaines respectifs. *Kendall Square*, quant à lui, compte plus de 150 entreprises dans les sciences de la vie dont les plus connues et les plus anciennes sont *Genzyme*, *Biogen Idec* ou encore *Novartis*.

Avec l'expansion rapide qu'a connu le cluster, ces deux centres historiques, localisés chacun d'un côté de la *Charles River* et séparés d'à peine 5 km ont rapidement rencontré leurs limites géographiques. C'est ainsi que des pôles satellites se sont naturellement constitués au nord, sud et ouest de Boston formant tout d'abord une première ceinture bordée par la route 128 et desservant les villes de Lexington, Newton, Waltham, Watertown ou encore Woburn. Une seconde est ensuite apparue autour de la route 495 desservant les villes de Worcester, Framingham, Natick, Foxboro, Fall River, Devens. Cette expansion géographique particulière de l'agglomération sous forme de créations de pôles satellites, amène parfois à l'utilisation du terme « *super cluster* » pour définir le pôle bostonien.

C'est ainsi que le pôle bostonien, fort de ses centres de formation d'excellence historiques et de son esprit entrepreneurial a pu prospérer rapidement permettant au Massachusetts de se positionner en tête dans les biotechnologies et la recherche biomédicale. Cette solide base locale a été indispensable à la création et à la croissance du pôle car elle a permis de faire émerger de brillants entrepreneurs (tels que les fondateurs de Biogen, tous bostoniens) et de drainer d'importantes sociétés qui ont amorcé un cercle vertueux d'innovation et de croissance.

Le secteur des biotechnologies est désormais devenu un moteur de croissance économique indispensable au Massachusetts. Il représente aujourd'hui plus de 77 000 emplois exercés dans l'état (soit 2,5% de la totalité de la force de travail). Disposer d'une industrie de hautes technologies est un atout stratégique majeur pour l'état. En effet, cela permet d'attirer une main d'oeuvre hautement qualifiée⁶ associée à des salaires élevés⁷ et générant des revenus fiscaux importants pour l'Etat.

C'est pourquoi l'état du Massachusetts soutient fortement cette économie par des mesures incitatives. La dernière en date, annoncée lors du congrès *BIO* à Boston en 2007 par le gouverneur Deval Patrick concerne une contribution à hauteur d'un milliard de dollars sur 10 ans dont 250 millions iront à des exemptions d'impôts pour le développement des entreprises déjà implantées, 500 millions à la construction de laboratoires, espaces de recherche, en grande partie pour l'université publique UMASS et enfin 250 millions pour des bourses, des financements de stages et d'échanges.

Cette annonce vient renforcer un fonds de l'état du Massachusetts déjà existant et qui fonctionne bien: le *Emerging Technology Fund* qui procure des prêts et garanties à des entreprises qui souhaitent s'implanter dans le Massachusetts. En plus de l'apport purement financier, ces prêts servent souvent de garanties à d'autres financeurs⁸ qui investissent du coup plus facilement dans cette entreprise, pérennisant du même coup l'activité de cette dernière.

⁶ Le Massachusetts a le plus gros ratio de titulaires de doctorat en sciences de la vie des Etats-Unis avec 10/100 000 habitants (voir plus bas)

⁷ autour de 99 000 \$ annuel pour l'industrie pharmaceutique alors que le salaire moyen du Massachusetts est de 53 032 USD

⁸ Nous pensons ici aux « Venture Capitalists » (VC), c'est à dire aux sociétés de capital risque.

3. De l'universitaire à l'entrepreneuriat

Un cluster technologique couvrant toute la chaîne de l'innovation d'une discipline scientifique, ses fondations se situent logiquement au sein des universités. En effet, les universités sont à elles seules des centres de formation, de recherche mais aussi des systèmes économiques d'où émergent les entreprises de demain. Boston se caractérise par un tissu d'universités et d'hôpitaux d'excellence qui constitue la grande force du pôle et dont la forte capacité d'innovation se traduit par un tissu entrepreneurial fort et générateur d'activité économique. L'enseignement et la recherche y sont reconnus internationalement comme en témoigne le grand nombre de prix Nobel originaires de Boston.

3.1 Un environnement académique d'excellence

Les universités américaines sont à la fois le lieu de formation et de production de connaissances. Nous allons voir comment le Massachusetts excelle particulièrement dans ces deux fonctions.

3.1.1 Une offre de formation bien adaptée aux besoins du cluster

Le Massachusetts compte 122 collèges⁹ et universités qui proposent environ 4 500 diplômes ou titres dans les sciences de la vie. Parmi ceux-ci, les plus célèbres sont ceux émis par l'université de Harvard, centre d'excellence scientifique, médical, juridique et commercial, le *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), *Boston University*, *University of Massachusetts*, *Northeastern University*, *Tufts University*, *Boston College*. Afin de situer rapidement ces établissements dans les classements internationaux, il est bon de rappeler que :

- **L'université de Harvard** est la référence dans tous les domaines. Première université au classement de Shanghai¹⁰, meilleure école de commerce américaine avec Stanford selon *US News*¹¹, deuxième meilleure école de droit derrière *Yale* et meilleure école de médecine. Elle possède aussi une école de sciences politiques mondialement reconnue: la *Kennedy school*. En 2007, il y avait 2 497 enseignants – chercheurs non médicaux, 10 674 spécialisés dans le secteur médical et 20 042 étudiants. Son réseau d'anciens dépasse les 270 000 anciens. A son actif, Harvard compte 43 prix Nobel.
- Le **MIT** est 5^{ème} au classement de Shanghai, son école de commerce, la Sloan School a été classée 4^{ème} meilleure école de commerce au monde. Le MIT dispose de 1 009 enseignants – chercheurs qui forment chaque année 10 220 étudiants de tous niveaux. 73 prix Nobel ont travaillé ou sont encore en activité au MIT.

Tous les domaines alimentant le développement économique du secteur des biotechnologies sont ainsi couverts : sciences de la vie, sciences médicales, commerce, entrepreneuriat, droit. Même si les diplômés de ces écoles prestigieuses ne travailleront pas tous à Boston ou dans le pôle, ils apporteront tout au long de leur carrière des éléments de valorisation à leurs universités qui rejailliront sur le Massachusetts et son cluster. En effet, le réseau des anciens élèves (les « *alumni* »), est très actif aux Etats-Unis, particulièrement dans les universités prestigieuses. La plupart des décideurs formés à Harvard ou au MIT contribuent financièrement ou apportent leur soutien aux initiatives étudiantes.

⁹ Etablissements d'enseignement supérieur allant jusqu'à un niveau de Bac+3.

¹⁰ qui évalue les universités en fonction de leur nombre de prix Nobel, médailles Fields, publications dans des revues avec des indices de citation élevés.

¹¹ <http://grad-schools.usnews.rankingsandreviews.com/grad>

L'ensemble de ces atouts font du Massachusetts l'état des Etats-Unis le mieux doté en sciences de la vie. La proportion de doctorants dans ces disciplines est la plus élevée du pays et contribue à maintenir un niveau de vie élevé dans l'état.

Nombre de doctorants en sciences de la vie pour 100 000 personnes en 2006¹²

Etat	Biologie, biomédical	Sciences de la santé	Chimie
Massachusetts	6,67	1,49	2,13
Maryland	3,86	2,46	0,64
New York	3,15	0,47	0,81
Caroline du Nord	3,04	1,05	0,86
Pennsylvanie	2,55	0,85	0,94
Californie	2,20	0,38	0,92

Malgré ce tableau idyllique, le Massachusetts reste prudent en raison de la concurrence d'autres régions des Etats-Unis et du monde. Ainsi pour pallier les risques d'exode des bons chercheurs vers des zones plus avantageuses économiquement ou plus attirantes comme celles des pays en émergence, le Massachusetts a créé la *Life Science Talent Initiative*¹³. Ce programme est destiné à analyser et anticiper les besoins des industriels en matière de compétences et de les corrélés à la capacité du système éducatif d'y répondre. Des recommandations sont ensuite émises pour assurer la pérennité du système éducatif du Massachusetts et faire en sorte qu'il tienne compte des besoins et des évolutions locaux.

3.1.2 Une recherche reconnue et soutenue

La réputation du Massachusetts n'est plus à faire concernant sa recherche dans les domaines des sciences de la vie. Sur quels critères est-il possible d'en juger de façon impartiale ?

Les crédits fédéraux accordés à des équipes de recherche constituent un bon indicateur. En effet, ces financements sont distribués avec parcimonie aux meilleurs projets de recherche et dans un cadre concurrentiel. Dans le cas des sciences de la vie, il est intéressant d'observer la répartition des financements des *National Institutes of Health*. Il s'agit du principal organe fédéral qui finance la recherche en sciences de la vie. Les cinq hôpitaux des Etats-Unis qui reçoivent le plus de financement de la part des NIH sont tous des hôpitaux du Massachusetts : *Massachusetts General Hospital*, *Brigham and Women's Hospital*, *Dana Farber Cancer Institute*, *Beth Israël Deaconess Center* et *Children's Hospital*. Au total, le Massachusetts récolte chaque année environ 10% du montant total national des financements des NIH. En 2006, le Massachusetts a ainsi reçu 2,2 milliards de dollars destinés à financer des bourses, des contrats de recherche et des recrutements. Le Massachusetts obtient ainsi le 2^{ème} plus gros financement après la Californie et prend la tête en terme de financement par habitant avec 343 dollars par habitant.

Les 10 plus importants financements des NIH en 2006¹⁴

Etat	Montant du financement en milliards de dollars
1. Californie	3,143
2. Massachusetts	2,204
3. New York	1,898
4. Pennsylvanie	1,392
5. Texas	1,077
6. Maryland	0,999
7. Caroline du Nord	0,933
8. Washington	0,813

¹² Source: *NORC at the University of Chicago, Survey of Earned Doctorates, 2006*

¹³ <http://www.masslifesciences.com/talent.html>

¹⁴ Source: National Institutes of Health, Office of Extramural Research

9. Illinois	0,694
10. Ohio	0,627

Les NIH étant composés de 27 agences différentes, il est intéressant d'observer l'origine du financement et de noter que les quatre premiers instituts à eux seuls représentent plus de la moitié des financements.

Répartition des financements des NIH par instituts dans le Massachusetts en 2006¹⁵

Institut	Montants en millions de dollars	Parts attribuées au MA
<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>	388	18%
<i>National Cancer Institute</i>	335	15%
<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>	268	12%
<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disorders</i>	181	8%
<i>National Institute of General Medical Sciences</i>	179	8%
<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>	133	6%
<i>National Human Genome Research Institute</i>	97	4%
<i>National Institute on Aging</i>	90	4%
<i>National Institute of Mental Health</i>	89	4%
Autres Instituts	527	24%
Total— tous les Instituts	2 204	100%

Enfin pour connaître les structures qui attirent le plus de financements, il est utile de connaître la répartition de ces derniers.

Les 10 institutions du Massachusetts qui ont reçu le plus de financement des NIH en 2006¹³

Classement	(en millions de dollars)
1. <i>Massachusetts General Hospital</i>	301
2. <i>Brigham and Women's Hospital</i>	241
3. <i>Massachusetts Institute of Technology</i>	184
4. <i>Harvard University (Medical School)</i>	166
5. <i>Boston University Medical Campus</i>	129
6. <i>Beth Israel Deaconess Medical Center</i>	129
7. <i>Dana-Farber Cancer Institute</i>	128
8. <i>Harvard University (School of Public Health)</i>	116
9. <i>University of Massachusetts Medical school, Worcester</i>	109
10. <i>Children's Hospital Boston</i>	92

Remarque: les institutions en orange sont toutes affiliées à Harvard. A elles seules, elles représentent un volume de financements NIH de 1.2 milliards de dollars soit plus de la moitié de la totalité allouée au Massachusetts.

Les financements alloués au Massachusetts ont ainsi permis le financement de: 4 467 projets de recherche, 342 bourses d'échange de chercheurs, 188 bourses de formation, 3 bourses de construction d'infrastructures et 12 autres récompenses.

Malgré la part importante de bourses de recherche raflées par le Massachusetts, celles-ci sont de plus en plus difficiles à obtenir. En effet, l'âge moyen d'obtention de la prestigieuse bourse de recherche R01 qui permet au chercheur d'établir sa crédibilité est passé de 39 ans en 1990 à 43 ans en 2006 et le taux de succès pour une première soumission est passé de 29% en 1999 à 12%. Le financement total des NIH, même si il est conséquent, commence à être insuffisant pour répondre aux besoins des équipes. En effet, ce montant de 2,2 milliards de dollars alloué au Massachusetts est quasiment constant depuis 2003, malgré l'inflation.

Cette baisse relative des financements fédéraux a deux conséquences :

¹⁵ Source: *National Institutes of Health, Office of Extramural Research*

- elle oblige l'état du Massachusetts à débloquer des fonds pour la recherche et les chercheurs à se tourner vers d'autres sources de financement, notamment privées.
- la concurrence s'intensifie pour l'obtention des financements alors que l'enveloppe globale stagne. Cette situation conduit les chercheurs à assurer des financements en proposant des travaux de recherche moins risqués, ce qui tend à inhiber l'innovation.

Ainsi malgré l'excellence de la recherche en sciences de la vie du Massachusetts, celle-ci subit de plus en plus les contraintes économiques du moment. C'est l'une des raisons pour lesquelles le gouvernement de l'état du Massachusetts a souhaité intervenir tout en faisant montre d'une forte volonté politique de maintenir la recherche de Boston à son meilleur niveau.

La communauté académique n'a cependant pas attendu l'intervention de l'Etat pour maintenir un niveau élevé d'innovation grâce à des institutions dotées d'un fonctionnement original et particulièrement dynamique.

3.2 Des modèles innovants d'instituts

Le Massachusetts, état traditionnellement très tourné vers l'innovation et aidé par la concentration géographique de ses établissements d'enseignement et de recherche, a vu émerger ces dernières années des instituts de « recherche collaborative » aux modèles souvent originaux et pertinents. Ces instituts affichent très souvent une volonté de développer l'innovation dans les thématiques des sciences de la vie. Ils se positionnent clairement en tant que dépositaires des technologies de demain. Prenons le temps de décrire non exhaustivement les principaux établissements en question.

a) *The Whitehead Institute for Biomedical Research*

Fondé en 1982, le *Whitehead Institute for Biomedical Research* est un organisme à but non lucratif menant des recherches en oncologie, immunologie, biologie du développement, cellules souches, médecine régénératrice, génétique et génomique. Sa particularité réside dans sa complète indépendance financière et administrative, ce qui lui procure une grande liberté d'action reconnue par les meilleurs scientifiques de la région. A l'origine de cet institut est l'homme d'affaire philanthrope Edwin C. "Jack" Whitehead qui a investi 35 millions de dollars dans l'idée de créer une structure d'élite indépendante, au service de la recherche biomédicale. Avec ses 25 chercheurs permanents et ses 200 chercheurs invités, post-doctorants, étudiants, l'Institut s'est rapidement imposé dans le domaine biomédical. Il a déjà amassé un nombre important de publications de qualité et une centaine d'accords de licences avec l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies. Les ressources ainsi générées contribuent à entretenir son indépendance financière. Cette indépendance autorise une grande liberté d'action pour les chercheurs qui peuvent se lancer dans des travaux moins conventionnels mais potentiellement plus innovants. Le *Whitehead* partage un accord d'enseignement avec le MIT, offrant ainsi le capital intellectuel et scientifique de l'institut aux étudiants de l'établissement.

b) *The Broad Institute*

Le *Broad Institute* est le produit d'une collaboration entre le *Whitehead Institute*, le MIT, *Harvard University* et ses hôpitaux affiliés. Sa mission est de développer la génomique au service de la médecine. Créé en 2003 par de généreux donateurs, Eli and Edythe Broad, l'Institut se fixe pour objectif de tirer parti des bénéfices du séquençage du génome

Broad Institute	
Création	2004
Objet	Favoriser l'éclosion de nouveaux modèles de collaboration capables de "transformer la médecine grâce à l'apport de la génomique"
Partenaires	MIT, Harvard, Whitehead Institute
Chercheurs	1200+
Financement	\$200 millions à la création et \$400 millions ajoutés en 2008 soit \$600 millions entièrement financés par philanthropie
Programmes	8 : Cancer, biologie du génome, maladies psychiatriques, métaboliques, infectieuses, chimie biologique, génétique des populations, bioinformatique
Plateformes	7 : échantillons biologiques, échantillons chimiques, séquençage du génome, analyses génétiques, imagerie, protéomique, ARNi

humain. Piloté conjointement par les universités de Harvard et MIT, le *Broad Institute* est organisé autour de programmes et de plates-formes scientifiques, ce qui permet une collaboration interdisciplinaire accrue entre les scientifiques participants aux différents projets. Le *Broad Institute* compte parmi les plus grandes capacités de séquençage à haut débit identifiées par les *National Institutes of Health* (NIH). Il a été le premier, entre autres, à séquencer un génome de marsupial - *Opossum Monodelphis domestica*.

c) Le CIMIT¹⁶ (*Center for Integration of Medicine and Innovative Technology*)

Le CIMIT est né en 1998 de l'idée que la médecine a besoin d'innovations technologiques mais qu'elle n'est pas toujours en mesure de la produire. C'est pourquoi le CIMIT s'est construit sous la forme d'un consortium de recherche entre médecins, ingénieurs et scientifiques dont le but est de catalyser la découverte et le développement

de nouvelles technologies au service des patients. Le CIMIT travaille en étroite collaboration avec l'industrie (une soixante d'entreprises sont déjà impliquées) et compte parmi ses membres le MIT, *Harvard Medical School* et ses hôpitaux affiliés, *Boston University*, *Boston Medical Center*.

d) Le CBE (*Center for Biomedical Engineering*)

La mission du CBE est de combiner l'ingénierie avec la biologie moléculaire et cellulaire dans le but de développer de nouvelles approches en ingénierie biologique. Ce département dépend du MIT mais travaille en collaboration avec des laboratoires du *Whitehead Institute*, de Harvard et *Boston University* et *Medical Schools*. Son objectif est de créer des équipes interdisciplinaires dans le but de progresser en ingénierie moléculaire, cellulaire, de tissus et de systèmes physiologiques.

e) Le HSCI (*Harvard Stem Cell Institute*)

Créé en 2004, le HSCI est organisé sous la forme d'un institut virtuel, rassemblant des équipes de recherches dispersées au sein de la communauté de Harvard, *Harvard Medical School* et de ses dix-huit hôpitaux affiliés. Cet institut prendra corps dans le nouveau campus d'Harvard de Allston, dont la construction a récemment débuté. Principalement financé par des dons s'élevant aujourd'hui à 60 millions de dollars, la communauté du HSCI est responsable de la majorité des travaux de recherches effectués sur les cellules souches embryonnaires humaines dans le Massachusetts. La communauté travaille sur les cellules souches embryonnaires et adultes impliquées dans cinq familles de maladies : le cancer, le diabète, les maladies du sang, les maladies cardiovasculaires et les maladies du système nerveux. A ce jour, le HSCI a développé plus de 32 lignées de cellules souches, les rendant disponibles pour la recherche au niveau mondial. Au sein de la communauté affiliée au HSCI, les principales équipes et départements travaillant sur les cellules souches sont les suivantes :

- La Division d'hématologie / oncologie du *Children's Hospital* de Boston
- Le *Center for Regenerative Medicine* du *Massachusetts General Hospital*
- Plusieurs sections du *Joslin Diabetes Center* ; section *Developmental and Stem Cell Biology*, *Islet Transplantation and Cell Biology*, *Cellular and Molecular Physiology*, *Vascular Cell Biology*
- Le *Stem Cell and Bone Marrow transplant Program* conjointement mené par le *Dana Farber / Brigham and Women's Hospital Cancer Center*
- Le *Center for Neuroregeneration Research* du *McLean Hospital*
- L'équipe du Dr. Albert Edge au *Massachusetts Eye and Ear Infirmary*

¹⁶ Une note de synthèse disponible sur le site des Bulletins Electroniques décrit le fonctionnement si particulier de cet institut (avril 2009).

Il est important de rappeler le contexte de la recherche sur les cellules souches embryonnaires aux Etats-Unis. Jusqu'au début du mandat de Barack Obama¹⁷, seuls les états fédérés étaient en mesure de financer la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Quelques états, dont le Massachusetts, ont maintenu un très bon niveau de recherche dans ce domaine. Ils entendent bien renforcer celle-ci depuis l'annonce du président Obama allant dans le sens de l'appui fédéral à la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Le Massachusetts va donc dédier une partie de son plan de 1 milliard de dollars destiné aux biotechnologies à ce domaine très prometteur pour la médecine du futur. Ainsi un nouvel institut, *Institute for Stem Cell Research and Regenerative Medicine* verra le jour sur le campus de l'université du Massachusetts à Worcester. Cet institut abritera *The Massachusetts Stem Cell Bank*, une banque de dépôt centralisé de nouvelles lignées de cellules souches disponibles pour les secteurs publics et privés.

f) L'IDI (*Immune Disease Institute*)

Créé en 1953, l'IDI, anciennement connu sous le nom de *The CBR Institute for Biomedical Research*, est un organisme de recherche indépendant à but non lucratif affilié à l'école de médecine de Harvard. Ses chercheurs de renommée mondiale conduisent des recherches dans le domaine de l'inflammation et de la réponse immunitaire tels que le cancer, les maladies du sang, l'HIV, lupus, la maladie d'Alzheimer et les déficits immunitaires. Le centre est bien connu. Il a joué dans le passé un rôle central dans le traitement des enfants atteints de la maladie de Kawasaki. Il a aussi été à l'origine des découvertes du PDGF (*platelet-derived growth factor*) et du récepteur du rhinovirus (agent du rhume) en plus de réaliser la première étude de l'effet des séjours dans l'espace sur la survie des éléments du sang.

3.3 *Un solide écosystème entrepreneurial*

Nous venons de voir que la recherche en sciences de la vie dans le Massachusetts est fortement orientée vers l'innovation. Le niveau très élevé de cette recherche combinée à la volonté de créer des structures génératrices d'innovation laissent à penser qu'il y a une réelle politique de commercialisation des technologies développées au bénéfice du plus grand nombre. Dans la pratique, il faut davantage parler de l'existence d'un solide tissu entrepreneurial qui conduit à la création d'activités commerciales découlant des activités de recherche. Dans une logique de développement économique, ces nouvelles activités sont génératrices à la fois d'emploi et de richesse tout en alimentant l'économie du cluster.

Décrire un écosystème entrepreneurial n'est pas des plus aisé. En effet il s'agit à la fois d'acteurs (financeurs privés et publics, structures d'accompagnement à la création d'entreprise,...) mais aussi d'une dynamique entretenue par toutes ses parties prenantes.

C'est pourquoi nous parlerons des principaux critères de performances de la création d'entreprise, entre autres liés à la levée de fonds, ainsi que les aspects liés à la culture entrepreneuriale, élément constitutif du cluster.

3.3.1 Financement fédéraux

Les financements fédéraux dédiés à la création d'entreprises innovantes sont un bon indicateur de la performance des jeunes entreprises technologiques. Ceux-ci sont centralisés au sein de la *Small Business Administration* qui protège et administre les droits des petites entreprises. La SBA dispose de fonds pour l'aide à la création d'entreprises innovantes qui sont distribués sous forme

¹⁷ Janvier 2009.

d'allocation via les agences fédérales de recherche. Ces agences sont chargées d'évaluer les projets dans leurs domaines d'expertise et de décider à qui reviennent les bourses. Les évaluations obéissent à de strictes critères et le taux de sélection assez faible. Dans le cas des sciences de la vie, les NIH sont décisionnaires pour l'allocation des financements et à titre indicatif attribuent en moyenne 13% du montant de ces bourses à des entreprises du Massachusetts.

La SBA fournit deux types de financement: les SBIR et STTR. Les SBIR sont conçus pour aider les petites entreprises de hautes technologies en cours de création à transférer leurs travaux de recherche en produits ou services commercialisables. Les STTR sont assez similaires mais ciblent plus particulièrement les entreprises qui travaillent en collaboration avec des organismes de recherche. Dans les deux cas, le critère discriminant est le nombre d'employés : celui-ci ne doit pas dépasser 500. Deux niveaux de financement existent pour chacune :

- SBIR phase I consiste en un financement de 100 000 USD pour 6 mois qui est destinée à l'étude de faisabilité. Si l'étude est concluante, l'entreprise peut alors prétendre à une phase II d'approfondissement afin de développer la preuve de concept ou le prototype sur une durée de 2 ans pour un montant de 750 000 USD ;
- STTR phase I est une étude de faisabilité de 1 an pour 150 000 USD et la phase II peut permettre d'atteindre 1 000 000 USD.

Depuis 2008, les NIH sont autorisés à utiliser jusqu'à 18% de leurs financements SBIR pour des entreprises dont le capital est détenu majoritairement par des capitaux risqués. Jusqu'à cette date, les entreprises détenues majoritairement par des capitaux risqués ne pouvaient prétendre à aucune bourse. Le tableau suivant reprend les répartitions de SBIR et STTR dans le Massachusetts et en comparaison avec les autres états clés en sciences de la vie.

SBIR et STTR provenant des NIH attribuées au Massachusetts en 2006¹⁸

	SBIR (en millions USD)	STTR (en millions USD)
Phase I	19,1	1,9
Phase II	57,4	4,3
Total	76,5	6,2
Total SBIR et STTR	82,7	

Remarque : le montant total national de ces bourses, toutes disciplines confondues, s'élève à 2 milliards de dollars.

SBIR et STTR provenant des NIH par habitant en 2006 (millions de USD)¹⁶

Etat	SBIR & STTR	Montant par habitant
Massachusetts	82,7	12,84
Californie	118,3	3,26
Caroline du Nord	24,1	2,72
New-Jersey	16,9	1,95
New-York	28,5	1,48

Il apparaît que l'état qui centralise le plus de bourses fédérales pour la création d'entreprises en sciences de la vie reste la Californie mais qu'en pondérant ce chiffre par rapport à la taille de l'état, le Massachusetts est largement plus performant.

¹⁸ Source: NIH Office of Extramural Research

3.3.2 *Business angels* et « VCs » : des financeurs privés très actifs

Même si les financements fédéraux sont un gage de qualité des projets, leurs montants ne suffisent pas à la création d'une activité en sciences de la vie. Les besoins des start-ups, particulièrement de biotechnologies, se chiffrent plutôt en millions de dollars sur plusieurs années. C'est pourquoi celles-ci sont obligées de faire appel à des financements privés comme ceux provenant des « *business angels*¹⁹ » ou de sociétés de capital-risque (« VC »). Ces acteurs sont incontournables pour la pérennité du cluster car ils constituent une source de flux financiers très importante et de part leur métier, prennent en charge financièrement la prise de risque, nécessaire à la génération d'innovation, notamment en sciences de la vie. En effet, les *start-ups* de ce domaine sont les plus lentes à assurer des retours sur investissement à leur financeurs. Ceci est dû à la main d'œuvre coûteuse nécessaire aux activités de recherche, aux équipements nombreux et imposants ainsi qu'à une certaine lourdeur administrative et législative qui régit leur activité. Toutes ces contraintes pourraient constituer un frein à l'innovation si le tissu de professionnels de l'investissement dans le Massachusetts n'était pas si dense et finalement si concurrentiel.

Il existe dans le Massachusetts une dizaine d'associations de « *business angels* ». Ces « anges » prennent généralement en charge des financements très précoces et agissent comme des mentors à l'égard des créateurs qui les sollicitent. Leurs financements ne permettent généralement pas d'assurer le développement d'une start-up en sciences de la vie, c'est pourquoi celles-ci font rapidement appel à des capitaux risqués.

Les capitaux risqués sont des sociétés d'investissement plus à même d'engager d'importantes sommes d'argent mais avec des exigences strictes de retour sur investissement. Ils disposent de compétences de gouvernance en interne et s'imposent ainsi dans les directoires des start-ups qu'ils financent. C'est pourquoi ces sociétés s'implantent toujours près des lieux à fort potentiel entrepreneurial et ont plutôt tendance à investir dans des sociétés dans lesquelles ils pourront assurer un certain contrôle. Ce principe présente comme intérêt d'assurer le maintien de la présence de ces sociétés qui attirent les créateurs de start-ups qui eux-mêmes attirent d'autres investisseurs.

Le Massachusetts dispose de 85 sociétés de capital-risque possédant toutes au moins une division en sciences de la vie, quand elles n'y sont pas entièrement dédiées. Le capital risque est une activité qui a démarré au Massachusetts dans les années 1930 sous l'impulsion de Harvard et du MIT, grâce au français Georges Doriot²⁰. Le cluster bostonien, de par son dynamisme, représente la deuxième plus grande concentration de sociétés de capital risque après la Californie (qui, elle, héberge les 2 autres principaux clusters de biotechnologies). A eux trois, ces clusters représentaient les 2/3 des investissements en capital-risque dans le domaine des biotechnologies au 4ème trimestre de 2007.

En 2006 les capitaux risqués ont investi 760 millions de dollars dans les entreprises de biotechnologies du Massachusetts soit 18% de l'investissement national dans ce domaine.

Afin de replacer ces chiffres par rapport aux différents domaines des sciences de la vie, la répartition se fait de la manière suivante : 72% des financements en sciences de la vie vont aux entreprises de biotechnologies, 27% vont aux dispositifs médicaux et 1% au reste. Pour mémoire, le marché du capital risque est estimé à 30 milliards de dollars annuels aux Etats-Unis.

Les tableaux suivants représentent un panorama des investissements dans le Massachusetts ainsi que les principales entreprises de capital risque qui y ont participé.

¹⁹ Investisseurs providentiels.

²⁰ Pour la petite histoire, et les américains voient en lui l'une des dix personnalités qui ont changé le monde des entreprises au XXème siècle (cf. le « Wall Street Journal »).

Participations des VC au capital de sociétés de biotechnologies à différents stades de leur développement en 2006-2007 (Massachusetts)

	Start-ups	Stade précoce	Expansion	Entreprises matures
Nombre de VCs qui ont participé à un financement	24	56	87	85
Nombre d'entreprises créées	17	41	47	28
Nombre de VCs qui ont financé une entreprise	15	35	61	60
Nombre de VCs qui ont financé deux entreprises	7	9	14	14
Nombre de VCs qui ont financé trois entreprises	2	12	12	11

Sociétés de capital risque les plus actives ²¹:

- pour les très jeunes entreprises (start-ups) : *Healthcare Venture, Polaris Venture Partners*
- pour les entreprises à un stade précoce: *Atlas Venture, Polaris Venture Partners, Flagship Ventures*
- pour les entreprises en phase d'expansion: *Flagship Ventures, Oxford Bioscience Partners, HealthCare Ventures, Polaris Venture Partners*
- pour les entreprises matures: *MPM Capital, Polaris, Capital Partners, Oxford Bioscience Partners, Venrock Associates*

Participations des VC au capital de sociétés de matériel médical en 2006-2007 (Massachusetts)

	Start-ups	Stade précoce	Expansion	Entreprises matures
Nombre de VCs qui ont participé à un financement	9	23	31	69
Nombre d'entreprises créées	9	35	37	119
Nombre de VCs qui ont financé une entreprise	9	14	25	39
Nombre de VCs qui ont financé deux entreprises	0	6	5	17
Nombre de VCs qui ont financé trois entreprises	0	3	1	13

Sociétés de capital risque les plus actives¹⁸ :

- pour les très jeunes entreprises (start-ups) : n/a
- pour les entreprises à un stade précoce : *Venture Capital Fund of New England, Polaris Capital Partners, BioVentures Investors*
- pour les entreprises en phase d'expansion : *The Vertical Group, Integra Ventures, JP Morgan Partners, New England*
- pour les entreprises matures : *Partners, Sanderling Ventures, Prism Venture Partners, Triathlon Medical Ventures LLC, Domain Associates LLC, Morgenthaler Ventures, Oxford, Bioscience Partners*

Enfin il est important de noter que pour l'année 2007, les 10 plus gros investissements privés du Massachusetts dans des entreprises en sciences de la vie ont représenté plus d'un tiers de milliard de dollars. Ces importantes transactions financières contribuent activement à la dynamique économique de l'état.

3.3.3 Dynamique entrepreneuriale

Nous venons de voir que le cluster bostonien dispose de ressources colossales en matière de création d'entreprises en sciences de la vie. Ce constat est une preuve de la notoriété du Massachusetts, au même titre que la Californie.

La communauté bostonienne est aussi activement impliquée dans la promotion de l'entrepreneuriat qui est considéré comme un important facteur de dynamisme économique. C'est pourquoi beaucoup d'événements et d'initiatives sont organisés autour de cette thématique qui tend à devenir une discipline universitaire en plus d'être reconnue comme une valeur sociale.

²¹ Source: *PricewaterhouseCoopers/National Venture Capital Association, MoneyTree™ report, Data: Thomson Financial, 2007*

Aux Etats-Unis, l'entrepreneuriat est présent dans les esprits. Depuis la formation et tout au long de la vie professionnelle. Les cursus, même ceux spécialisés en sciences de la vie, offrent des liens avec des formations spécifiques à l'entrepreneuriat. Les étudiants baignent dans cet état d'esprit et des clubs dédiés à l'entrepreneuriat sont présents dans tous les lieux d'apprentissage. On y échange des idées mais surtout on désacralise la création d'activité qui y est abordée comme une activité ludique et créative. Ces mêmes clubs organisent des événements où des concours qui récompensent le meilleur projet ou plutôt la meilleure présentation de projet car il s'agit avant tout de savoir se vendre. Le plus célèbre d'entre eux est le *MIT 100K* qui offre au gagnant un prix de 100 000 dollars.

Cet état d'esprit fait que tout individu, étudiant ou professionnel est vu comme un entrepreneur potentiel. Car au-delà d'un simple jeu, l'entrepreneuriat est aussi perçu comme un apprentissage à part entière. La création d'activité est considérée comme un exercice complet qui, s'il se transforme en succès, est une source de satisfaction. S'il tourne en échec, ce dernier se transforme en un apprentissage et une expérience. L'échec est associé à la prise de risque et n'est pas considéré aux Etats-Unis comme une faute rédhibitoire qui va pénaliser le créateur dans sa carrière.

<i>Deshpande Center</i>	
Création	2002
Objet	Franchir la "vallée de la mort" de la création par des fonds spéciaux et du mentoring
Financement	17.5 millions \$ de fonds d'amorçage donnés par un philanthrope alumni du MIT
Projets revus	400+ depuis la création
Projets retenus	80+ depuis la création pour un montant total de 9 millions USD de fonds
Start-ups	18 entreprises ont été créées à partir de ces projets. Elles ont levé 140 millions USD en capitaux privés, impliquant 13 sociétés de capital risque et ont créé plus de 200 emplois
Volontaires	100+

Enfin un dernier aspect très important pour cette dynamique concerne les réseaux d'anciens élèves. Ces « *alumni* » restent la plupart du temps très impliqués dans les projets de leur université de formation. Ils peuvent l'être financièrement ou en investissant leurs compétences en proposant des services d'accompagnement dans leur spécialité. En matière d'entrepreneuriat, l'un des meilleurs exemples est le *Deshpande Center* du MIT. Ce centre de preuve de concept, qui n'a qu'un équivalent aux Etats-Unis (le *Von Liebig Center* à San Diego), finance et aide les entrepreneurs au développement de leur preuve de concept. Les alumni y jouent un rôle primordial car leurs donations aident au fonctionnement du centre et ils partagent leurs expériences et leurs réseaux avec les entrepreneurs.

Il y a de nombreuses initiatives des universités liées à l'entrepreneuriat mais assez peu sont spécifiques aux sciences de la vie. Il est intéressant de relever qu'une initiative à l'échelle de l'état a été lancée : la *Massachusetts Life Science Start-up Initiative* qui promeut le développement de la création d'entreprises en sciences de la vie au travers :

- d'organisation d'événements,
- de mise en relation,
- de levées de fonds destinées à alimenter des programmes de financement,
- de formations pour les entrepreneurs.

Cette association regroupe la plupart des organisations académiques du Massachusetts.

Au final, le Massachusetts dispose d'universités, centres de recherche, hôpitaux d'excellence qui permettent de former une élite intellectuelle et des cadres de haut niveau dans les domaines des sciences de la vie. Ces structures, particulièrement à la pointe de la recherche, disposent de grandes capacités d'innovation, d'un environnement plus que favorable à la création d'activités commerciales. Au total, les fondations du cluster semblent solides et sont probablement à l'origine du succès de celui-ci. Mais ce n'est qu'une partie des forces du pôle. Examinons maintenant le tissu industriel des sciences de la vie et son environnement administrativo-économique.

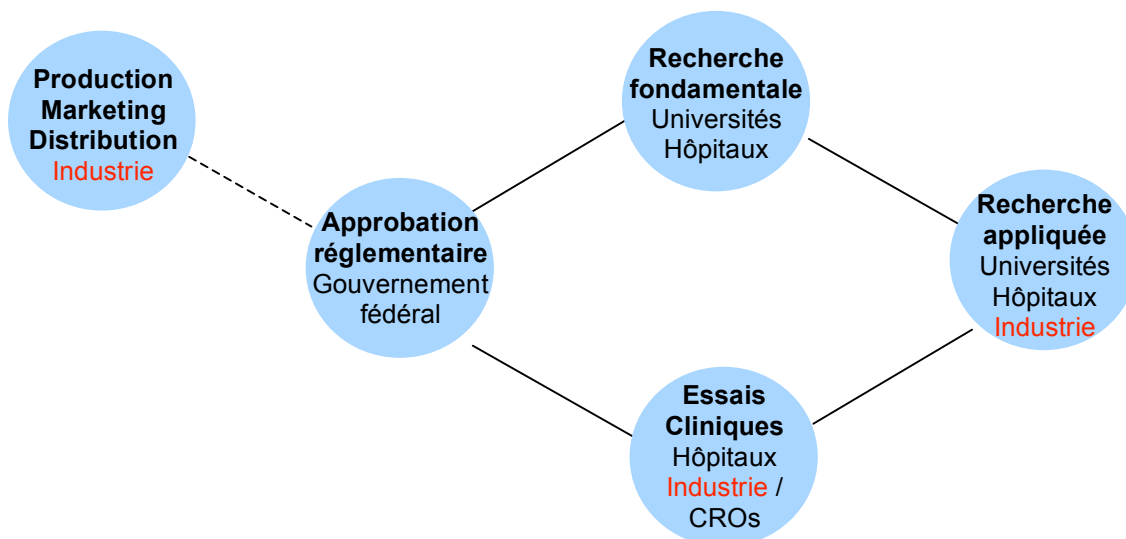
4. Activités industrielles et commerciales

L'industrie, dans le cadre d'un cluster tel que celui de Boston, est primordiale car elle est génératrice d'emploi, de taxes et draine de la main d'œuvre qualifiée contribuant ainsi au succès économique de l'état. Dernier maillon de la chaîne de la valeur du cluster, elle permet la production et la commercialisation des technologies développées consolidant ainsi les richesses du cluster. L'industrie est en quelque sorte la partie immergée de l'iceberg du cluster. C'est aussi un bon indicateur de la santé du pôle.

Nous étudierons dans cette partie l'organisation de cette industrie dans le Massachusetts et tenterons d'évaluer ses performances au regard des autres clusters de biotechnologies.

4.1 Panorama de l'industrie des biotechnologies dans le Massachusetts

Figure n°2 : Cycle de vie du développement des produits en sciences de la vie du cluster Bostonien



Source: *Umass Donahue Institute 2006*

Ce schéma illustre les étapes au cours desquelles les industriels sont impliqués ainsi que leurs interactions avec les autres acteurs du cluster. Le premier constat est que les industriels interagissent avec tous les autres acteurs du cluster : universités, hôpitaux, offices de réglementation. L'autre constat est que les industriels remplissent trois grandes fonctions :

4.1.1 La recherche

Elle est la plupart du temps plus appliquée que fondamentale et très souvent en partenariat direct avec les universités et hôpitaux. De par la proximité géographique des entreprises et des centres de recherche mais aussi de la forte inclination locale à travailler en réseau, ces liens sont relativement forts. A titre d'exemple, la moyenne nationale de recherche soutenue par l'industrie dans les universités est de 7%. Au MIT, le montant représente 12,4%. Cette tendance semble s'accroître à mesure de la diminution des budgets fédéraux.

Un autre aspect qui tire le cluster vers le haut est la collaboration entre les grands industriels et les start-ups issues de la recherche universitaire ou encore les collaborations de recherche entre industriels de la pharmacie et des biotechnologies.

4.1.2 Les essais cliniques

Ils sont généralement externalisés, voire délocalisés, au moins en partie. Cette fonction nécessitant des moyens et des compétences très spécifiques, elle est le plus souvent assurée par les CROs, (organisations de recherche clinique) et les hôpitaux.

En raison de l'augmentation de la production de médicaments (+60% depuis 2001) et d'appareils médicaux, les besoins en essais cliniques sont plus fréquents. La complexité des produits pharmaceutiques actuels et l'augmentation des niveaux d'exigence des instances réglementaires sur la représentativité des populations fait que ces essais cliniques, non seulement sont plus fréquents mais sont aussi plus grands, plus longs et plus complexes.

L'industrie des essais cliniques est ainsi en pleine mutation et tend à jouer un rôle stratégique dans les secteurs médicaux et pharmaceutiques. Le Massachusetts de par son excellence en recherche médicale a toujours occupé une place de choix dans ce processus. En 2007, le Massachusetts accueillait 1 475 essais cliniques et occupait la 9^{ème} place en quantité d'essais cliniques en cours aux Etats-Unis. Malgré la faible population de l'Etat (le Massachusetts occupe le 14^{ème} rang de l'Union). Mais cette position n'est pas simple à tenir, en raison de la pression concurrentielle des autres états mais aussi des autres pays. En effet, les Etats-Unis subissent un véritable « exode » de leurs essais cliniques puisqu'en 2007, 43% des médicaments commercialisés aux Etats-Unis ont vu leurs essais cliniques réalisés à l'étranger.

Cette migration s'explique en grande partie par la nécessité de disposer de grands échantillons de population à moindre coût. Elle suit une tendance observée depuis quelques années : la délocalisation de nombreux actes médicaux. Que ce soient le tourisme médical (soins dentaires ou encore remplacements de valves cardiaques à moindre coût et sans délais) ou les phases aval des essais cliniques administrées par des médecins cliniques, ces pratiques et services sont désormais délocalisables à moindres coûts.

C'est pourquoi les Etats-Unis ont pris le parti de laisser à certains pays ces pratiques médicales tout en faisant pression pour qu'ils adoptent les normes américaines en la matière. Ceci dans le but de permettre aux Etats-Unis d'imposer un standard en matière de protocoles d'essais cliniques et de favoriser les échanges privilégiés avec certains pays. Cette stratégie participe à la notion d'interopérabilité des essais cliniques recherchée par les sociétés pharmaceutiques.

Au-delà de ces considérations réglementaires, le Massachusetts exploite déjà des pistes collaboratives en matière d'essais cliniques. Celui-ci bénéficiant d'une excellente expertise scientifique et clinique mais étant face à une incapacité à mettre en oeuvre ces essais localement, il entend bien se placer en tête pour le développement des phases toxicologiques et sous-traiter directement les phases humaines.

A titre d'exemple, en 2008, a été lancé le *Clinical Research Consortium of Massachusetts* (CRCM) dont le but est d'exploiter l'expertise scientifique du cluster bostonien en matière d'essais cliniques tout en réalisant les phases avales dans d'autres zones géographiques telles que l'Europe et l'Amérique latine.

4.1.3 La production, distribution

Elle constitue le corps de l'industrie des biotechnologies du Massachusetts. Elle implique des infrastructures de taille et de qualité qui emploie la grande majorité de la main d'œuvre du cluster. Là encore la densité du cluster crée la rareté qui génère des coûts d'infrastructures très élevés. Bien que ce point sensible puisse freiner le développement de l'industrie des biotechnologies dans le Massachusetts, il n'en reste pas moins que l'état dispose de grandes entreprises d'excellence et d'anciennes start-ups devenues mondialement connues.

Le cluster est constitué de différents types d'industries relatives aux sciences de la vie. Il en existe malgré tout deux grandes catégories qu'il est intéressant d'observer séparément.

Le matériel médical

Cette industrie regroupe près de 300 entreprises générant un chiffre d'affaires de plus de 4 milliards de dollars annuels et employant plus de 23 000 personnes. Quasiment la moitié (45%) des sources de coûts de cette industrie est liée à de l'achat de matériels (électronique, matériaux,...) et donc contribuent à l'économie globale du Massachusetts. Ainsi, pour chaque dollar vendu par une entreprise de ce secteur, 45 centimes seront vendus par une autre entreprise du Massachusetts et pour 100 emplois créés pour l'équipement médical, 79 autres emplois sont générés.

Cette industrie est en plein développement grâce aux besoins médicaux croissants liés au vieillissement de la population et aux débouchés des pays en voie de développement qui deviennent consommateurs de ce type de produits. Cette industrie travaille en étroite collaboration avec l'industrie des biotechnologies et pharmaceutique pour le développement de systèmes de prise de médicaments ou encore des dispositifs de test utilisant des molécules biologiques ou chimiques. La miniaturisation a joué un grand rôle dans ce rapprochement. Elle amène cette industrie à développer des collaborations avec des entreprises de micro- et nanoélectronique.

La Pharmaceutique – Biopharmaceutique

Selon le *Massachusetts Biotech Council*²², plus de 400 entreprises de biotechnologies sont établies dans le Massachusetts dont 235 sont impliquées dans le développement de médicaments et la recherche thérapeutique. Cette industrie a permis, en 2007 la mise au point de 1 827 nouveaux

Illustration de la vulnérabilité de l'industrie pharmaceutique dans le Massachusetts : Le rachat de Wyeth par Pfizer

Les deux sociétés, qui ont défrayé la chronique début 2009, sont fortement impliquées dans l'écosystème local sous forme de projets, d'association avec les universités et de collaborations avec de plus petites sociétés.

Ce rachat et les conséquences en termes de baisse d'effectif compromettent leur implication dans le plan à 10 ans du Gouverneur Patrick visant à faire du Massachusetts un pôle majeur de R&D en sciences de la vie. En effet le Gouverneur s'était engagé à construire un raccordement autoroutier de 12,6 millions de dollars en contrepartie du maintien des emplois et du recrutement de 500 employés additionnels. Ce bel accord vole en éclat et vient écorner l'ambition du plan du Gouverneur... qui devra encore attendre plusieurs mois avant de voir s'installer de nouvelles sociétés à la faveur d'une meilleure situation économique.

médicaments, soit 7% des approbations nationales de la FDA qui sont directement sortis des laboratoires du Massachusetts. 21 entreprises bio-pharmaceutiques des 50 plus performantes mondiales en chiffre d'affaires ont une présence dans le Massachusetts totalisant un chiffre d'affaires moyen de 21 milliards en 2006. Les plus connues sont : *Amgen, Biogen Idec, Genzyme, Cubist, Serono, Millenium Pharmaceuticals, Sepracor, Vertex Pharmaceuticals*²³. Sont aussi présentes les grandes entreprises pharmaceutiques telles que *Wyeth, Pfizer, Merck, AstraZeneca, Novartis, Abbott et Bristol-Myers Squibb*.

²² Association locale des professionnels des biotechnologies

²³ Description de ces sociétés en annexe p 33.

Ce secteur d'activité est particulièrement intéressant et stratégique actuellement car l'industrie pharmaceutique est en plein repositionnement. En effet les grandes entreprises de pharmacie font face à l'expiration prochaine de leurs brevets phares. C'est pourquoi les industriels de la pharmacie se sont lancés dans une course effrénée à l'innovation. La structure même de leur organe de recherche n'étant pas propice à générer de l'innovation, les industriels tendent à l'externaliser auprès d'équipes de recherche universitaires ou d'autres entreprises. Les liens entre les sociétés de biotechnologies et l'industrie pharmaceutique se sont ainsi tant resserrés qu'actuellement, un tiers des médicaments développés le sont dans le cadre d'une alliance. Les entreprises de biotechnologies sont des structures plus petites où la recherche est l'élément principal et la prise de risque exacerbée. Leur petite taille ne leur permet pas d'assumer les phases de développement ce qui justifie leur intérêt pour les grosses entreprises de pharmacie qui voient dans les biotechnologies des sources d'innovations. La notion de cluster prend ici toute sa dimension et l'on comprend aisément toute l'importance du rapprochement géographique.

Un rapport du *Donahue Institute* de 2007 a permis de mettre en avant le rôle primordial que jouaient les alliances entre les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques pour le cluster et le Massachusetts en général. Ce rapport présente les stratégies d'alliance de 13 grandes entreprises représentatives du cluster bostonien. Entre 2001 et 2006, ces 13 entreprises ont été impliquées dans 357 alliances. La valeur totale de ces alliances représente 13,4 milliards de dollars. Ces alliances peuvent intervenir à différentes étapes, de la recherche à la production. Mais, dans 51% des cas, il s'agit de collaborations complètes à savoir sur toute la chaîne de développement. Les entreprises impliquées dans ces alliances sont certes très souvent les voisines du Massachusetts mais il est à noter que de nombreux accords se font avec des entreprises californiennes. Enfin, même si cela ne représente que 5% des volumes d'alliance, les collaborations internationales jouent un rôle indispensable au cluster bostonien : celui de faire-valoir et d'ouverture nécessaire pour rester compétitif.

4.1.4 Bilan de l'activité industrielle en biotechnologies dans le Massachusetts

Le tissu industriel du Massachusetts semble donc très bien structuré et générateur d'une forte activité économique. En effet au-delà de la stricte économie des sciences de la vie, il est important de noter que pour chaque emploi scientifique créé dans une entreprise de biotechnologies, 5 postes de soutien voient le jour sans compter les taxes directes, foncières et salariales qui y sont directement associées.

A lui seul le cluster draine plus de 77 000 emplois très qualifiés dont les salaires sont nettement supérieurs aux salaires moyens du Massachusetts et sont réparties comme suit:

Distribution des emplois et salaires au sein du cluster de biotechnologies du Massachusetts²⁴

Secteur	Nombre d'emplois	Distribution	Salaires annuels en USD
Pharmaceutique	6 976	9%	99 450
Biotechnologies	20 909	27%	99 137
Dispositifs Médicaux	23 467	30%	76 685
Négociant	11 257	15%	74 267
Laboratoires médicaux	5 068	7%	59 866
Hôpitaux d'enseignement	9 570	12%	53 032
Total	77 247	100%	

Le secteur qui emploie le plus est celui de l'appareillage médical. Ce secteur est cependant en perte de vitesse : entre 2001 et 2006, il a perdu 8% de sa main d'oeuvre alors que celui des biotechnologies en gagnait 28%. Ce constat illustre un fait mis en évidence par différentes analyses

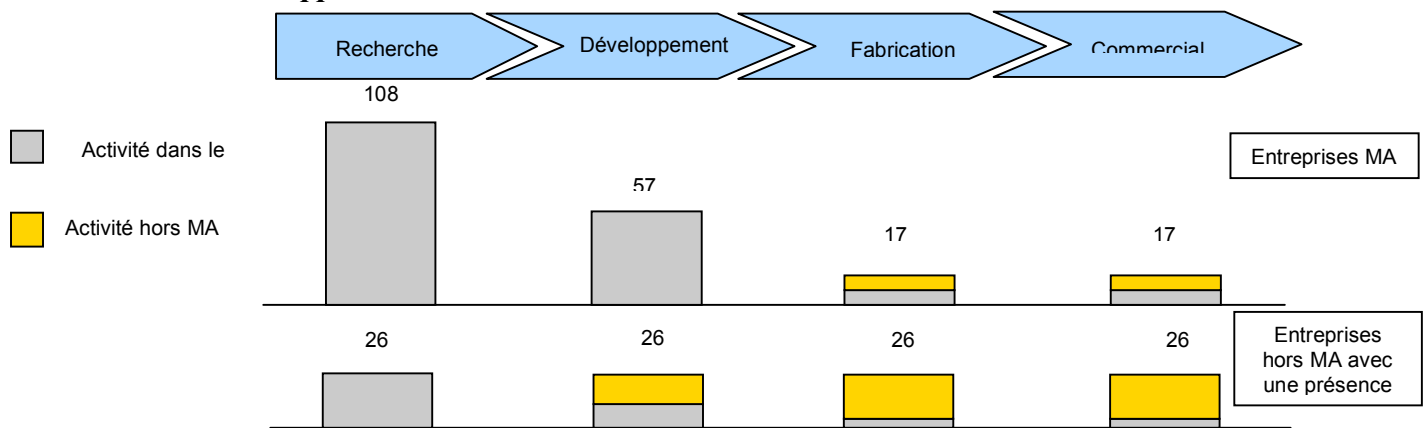
²⁴ Source: Bureau of Labor Statistics Quarterly Census of Employment and Wages, and PricewaterhouseCoopers analysis.

du cluster du Massachusetts: le pôle tend à exceller dans les étapes de recherche et développement mais éprouve plus de difficulté à retenir des activités de manufacture. Cette situation met en évidence le fait que la manufacture est plus facilement délocalisable que l'activité de production de connaissances.

Ce point continue de générer des débats chez les décideurs publics.

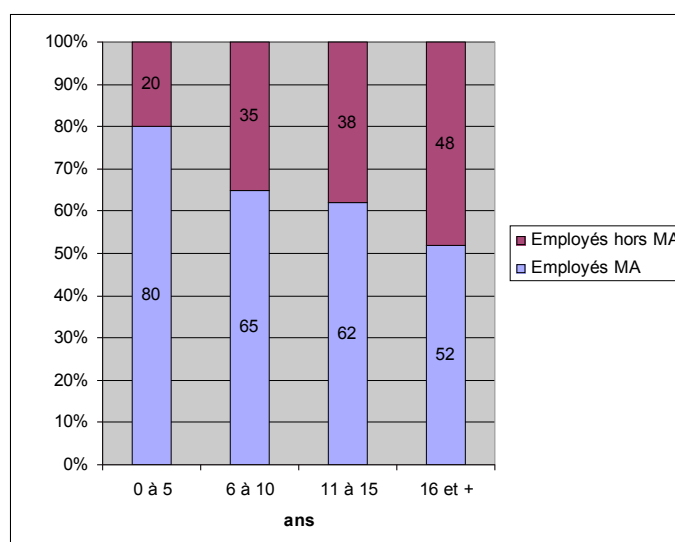
En effet, les industriels expriment volontiers leur intérêt de s'installer dans le Massachusetts de par la proximité de grands centres de recherche attractifs ainsi qu'en raison de l'accès à une forte proportion de travailleurs à haut niveau d'excellence et de compétence. Cependant, ils expriment aussi quelques réticences liées à la complexité des réglementations de l'état et la cherté de l'installation. Cette situation amène les grandes entreprises du secteur à localiser leur R&D au Massachusetts mais à internationaliser leur production. Ce constat est illustré par les schémas ci-dessous qui représentent le nombre d'entreprises présentes dans le Massachusetts à différents stades de développement ainsi que le pourcentage de main d'œuvre présent dans le Massachusetts en fonction de l'ancienneté de l'entreprise.

Figure 3 : Répartition des entreprises de biotechnologies du Massachusetts en fonction de leur stade de développement



Source: Massachusetts Biotechnology Council Survey 2002, BCG analysis from Massachusetts Biotechnology Council, BCG - MassBiotech 2010: Achieving Global Leadership in the Life-Sciences Economy

Figure 4 : Pourcentage d'employés en fonction de l'ancienneté des entreprises du cluster



Source: Massachusetts Biotechnology Council Survey 2002, BCG analysis from Massachusetts Biotechnology Council, BCG - MassBiotech 2010: Achieving Global Leadership in the Life-Sciences Economy.

Les diagrammes précédents confirment que les délocalisations sont un manque à gagner pour le Massachusetts. Cet exode, en partie lié aux coûts d'installation élevés et à la législation complexe et instable du Massachusetts, tend à être corrigé grâce, entre autres, à des mesures incitatives prévues dans le cadre du plan Patrick.

4.2 Les relais et les groupes de pression

L'industrie des biotechnologies dans le Massachusetts a su s'organiser et se regrouper afin de mener des réflexions sur l'avenir de leur profession et de pouvoir conseiller les pouvoirs publics sur celle-ci. L'industrie des biotechnologies est plutôt bien représentée au niveau national grâce notamment à l'association BIO (*Biotechnology Industry Organization*) qui travaille avec les instances législatives sur tous les sujets nationaux liés aux biotechnologies tels que la réforme des brevets ou celle de l'assurance maladie.

Au niveau local les associations d'industriels des biotechnologies ou de l'appareillage médical ont certes une fonction de représentation mais sont aussi très actives pour la coaliser et créer un véritable réseau destiné à l'échange et la promotion de collaborations.

Le MBC (*Massachusetts Biotechnology Council*)

Association de plus de 550 entreprises, universités, académiques et autres parties prenantes du cluster de biotechnologies, son rôle est de créer un espace destiné à rassembler cette communauté dans le but de sensibiliser les politiques et le grand public sur ce domaine et ses répercussions en matière de développement économique. Le comité a un rôle de mise en relations, d'information et de lobbying auprès de pouvoirs publics. Ses actions consistent en :

- l'organisation de conférences réparties selon les 15 thématiques couvertes par les différents comités représentant un panel des différentes activités de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique
- la mise en place d'une centrale d'achat groupé à disposition des membres
- l'accès à des informations sur les initiatives du Massachusetts et fédérales en faveur des entreprises du domaine
- l'accès à des contacts privilégiés générés grâce au réseau MBC
- l'accès à des programmes de formation continue pour des employés (*MassBioEd*)

Le MassMEDIC (*Massachusetts Medical Device Industry Council*)

Le MassMEDIC est un groupement de plus de 360 fabricants, fournisseurs, institutions de recherche, centres de recherche de santé publique qui promeut le secteur de l'instrumentation médicale dans le Massachusetts. A travers une multitude de programmes, séminaires d'information, campagnes de promotion, MassMEDIC apporte aux fabricants et fournisseurs d'instrumentation médicale des informations sur les tendances de l'industrie ainsi que sur la réglementation. MassMEDIC a aussi créé des forums d'échange d'idées et d'information. Véritable centre d'échange avec les politiques du Massachusetts, cet organisme de lobbying a lancé en février 2007 *MedTech IGNITE*, initiative visant à utiliser des experts du domaine de l'instrumentation médicale en tant que mentors pour aider des start-ups à franchir les étapes précoces de développement.

4.3 Les initiatives du Massachusetts

Dans le passé, l'état du Massachusetts s'est vu reprocher son manque d'implication dans le cluster, notamment au niveau de la réglementation fiscale pour l'installation d'entreprises ou des

infrastructures de recherche. Les groupes de pression ont contribué à pousser l'Etat à mener une réflexion de fond sur le cluster et à agir. Différentes initiatives ont vu le jour.

Le *Massachusetts Biotech Caucus*

Créé en 2007 par le gouvernement du Massachusetts, ce caucus a pour mission de réfléchir sur les aspects politiques et législatifs des biotechnologies et leurs conséquences sur le développement économique lié à cette activité.

Les membres de ce caucus, composé d'élus du sénat et de la chambre des représentants examinent des mesures favorables à l'industrie, par exemple le financement de la recherche sur les cellules souches, mais aussi des mesures moins avantageuses pour l'industrie telles que le contrôle du prix des médicaments ou l'accès restreint aux nouveaux traitements.

L'impact d'un tel caucus peut être très important, comme l'a illustré récemment le « *Science and Technology Caucus* », en contribuant à l'élaboration du « *state's economic-stimulus bill* » de l'état du Massachusetts adopté pendant l'été 2006 et qui représente une pièce maîtresse de la politique de développement économique du Massachusetts. Attendue depuis longtemps, cette initiative améliore l'organisation et facilite le dialogue entre les législateurs et les acteurs du secteur des sciences de la vie dans le Massachusetts.

Le MLSC (*Massachusetts Life Sciences Center*)

Financé et créé par la législature du Massachusetts grâce à la « *2006 Economic Stimulus Bill* », le *Massachusetts Life Sciences Center* (MLSC) est une agence de développement économique quasi-publique chargée d'allouer le milliard de dollars (100 millions de dollars par an sur 10 ans) débloqué par la « *Massachusetts' New Life Science Initiative* » annoncé par le gouverneur début mai 2007.

Destiné à couvrir un large éventail de sujets, des nanotechnologies à la bio-défense, le MLSC a pour but de promouvoir la meilleure recherche en sciences de vie, renforcer les résultats dans le domaine de la santé et soutenir une stratégie globale au niveau de l'état dans les sciences de la vie en encourageant la coopération entre les établissements publics et privés.

A ce jour, et en plus des récentes décisions²⁵, les initiatives suivantes ont été lancées :

- La mise en place du « *Research Matching Grant Program* » qui permet de débloquer des fonds de l'état (sous réserve d'un co-financement par l'industrie) pour des programmes de recherches menés conjointement par l'industrie et les centres de recherches. Destiné à combler la baisse de financement de la recherche par les NIH, cette initiative permet aussi de retenir les talents de renommée mondiale établis dans le Massachusetts en leur offrant des fonds supplémentaires pour la conduite de leur recherche.
- La commande au *Umass Donahue Institute* par le MLSC et le MBC d'une étude intitulée « *The Life Sciences Talent Initiative* ». Celle-ci apportera des éléments clés pour la conduite d'une stratégie globale dans le Massachusetts dans le secteur des sciences de la vie dans le cadre de l'application de la « *Massachusetts' New Life Science Initiative* ».

Le *Massachusetts life Sciences Collaborative*

Créé en décembre 2006, le *Massachusetts life Sciences Collaborative* correspond au plus grand rassemblement (plus de 30) d'opérateurs transversaux travaillant dans le domaine des

²⁵ Voir infra : le démarrage du plan de l'Etat en janvier 2009

biotechnologies dans le Massachusetts : monde académique, industrie bio-pharmaceutique et gouvernement. Ce projet, doté d'un fond d'amorçage de 600 000 millions de dollars et principalement soutenu par le *Massachusetts Technology Collaborative*, vise à représenter et coordonner les différents acteurs transversaux du domaine biomédical de l'état du Massachusetts en constituant un groupe de pression et de réflexion.

En créant un comité consultatif de 10 personnes du *Massachusetts life Sciences Collaborative* afin de conseiller, soutenir et alimenter le développement au *Massachusetts Life Sciences Center*, cette coalition s'implique dans la résolution des obstacles rencontrés par l'industrie dans le cadre de son développement local. Ainsi, une des priorités du *Massachusetts life Sciences Collaborative* est d'apporter une réponse à la diminution des fonds accordés par les NIH à la recherche dans le secteur des sciences de la vie.

Le démarrage du plan Patrick en janvier 2009

Malgré une conjoncture défavorable et des rentrées fiscales qui obligent à des coupes budgétaires spectaculaires (éducation, services, santé, etc.), le Massachusetts maintient le cap qu'il s'est fixé en matière de recherche. Lancé en fanfare en 2007, le vaste plan de 1 milliard de dollars sur 10 ans destiné à conforter la position dominante du Massachusetts en matière de recherche en sciences de la vie, le « *Massachusetts Life Science Act* », a cependant pris du retard. Au fil des derniers mois de 2008, le doute s'était même installé sur la capacité du Massachusetts à mettre en œuvre le plan, d'autant que ce dernier repose essentiellement sur des incitations et des avantages fiscaux et non sur des volumes budgétaires disponibles.

Chargé de réaliser ce plan, plusieurs initiatives ont été prises par le Centre des sciences de la vie du Massachusetts (MLSC) en janvier 2009. Dans la pratique, ces initiatives marquent le démarrage effectif du plan. Les six premiers retenus représentent une valeur d'environ 3,7 millions sur 3 ans.

Liste des premiers projets mis en œuvre (janvier 2009)

- 1 - la conception, la synthèse et la fabrication de matériaux biocompatibles intervenant dans des instruments médicaux (Université du Massachusetts avec l'entreprise *Natik*)
- 2 - un test d'efficacité et de toxicité de micro-particules pour des infections virales de type HSV-2 et HPV chez la souris (école de médecine de Harvard et la société « *Epics Therapeutics* »)
- 3 - une nouvelle forme de classement cellulaire fluorescent (Université de Harvard et la société « *RainDance* »)
- 4 - les molécules antagonistes TLR7 et TLR9 (hôpital général et la société « *Idera* »)
- 5 - la régénération cartilagineuse et l'ostéoporose (école de médecine de Harvard et « *Biomeasure* »)
- 6 - la mise au point d'un médicament oral à base d'ARN interférents (Université du Massachusetts et la société « *RXi* »)

Ces projets présentent une double caractéristique. Ils sont associés à un risque élevé et n'auraient donc sans doute jamais vu le jour dans le cadre d'autres programmes. Ils sont par ailleurs en prise directe avec des intérêts industriels qui apportent un financement égal à celui du MLSC. Au total, il s'agit bien de favoriser l'innovation et le développement industriel dans le cadre de nouveaux modes de collaboration tout en tirant partie des synergies avec les autres sources de financement, notamment fédérales.

Mais le rôle du MLSC ne s'arrête pas là. Depuis le 1^{er} janvier 2009, le Centre est aussi chargé de

gérer une panoplie de neuf dispositions fiscales destinée aux sociétés du Massachusetts impliquées dans les sciences de la vie. L'Etat évalue à 250 millions sur 10 ans le montant des avantages octroyés aux entreprises.

Le programme le plus emblématique du MLSC prend la forme d'un « accélérateur ». Il s'agit d'un dispositif destiné à abonder les financements reçus par de très jeunes entreprises dans le cadre des aides fédérales et des autres sources de financement. L'idée est d'accélérer les travaux liés aux preuves de concept, au développement de produits et aux phases cliniques.

Un autre volet des activités du MLSC concerne un mécanisme financier conçu pour faire abonder

chaque dollar du Centre par une grande entreprise, le « *Corporate Consortium Programme* ». Le premier contributeur est « *Johnson & Johnson* » avec 500 000 dollars.

Les premières mesures du plan sciences de la vie du Massachusetts affirment la position centrale du MLSC. Ce dernier est appelé à jouer un rôle croissant au cours des prochains mois alors que la mise en œuvre du plan semble s'accélérer. La prochaine étape consistera pour le MLSC à labelliser les entreprises bénéficiaires autour d'un cahier des charges qui vise à les inciter à investir, recruter et engager davantage de recherche et développement au Massachusetts.

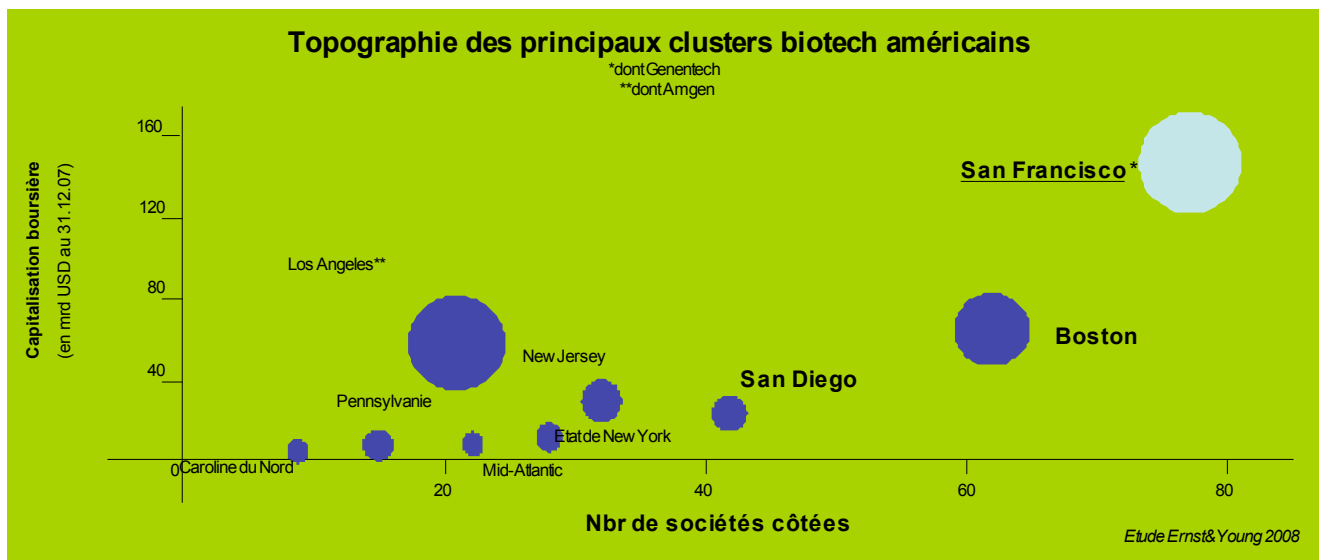
5. Forces et faiblesses du cluster, perspectives et conclusions

Le cluster des sciences de la vie de Boston se positionne de toute évidence comme un pôle dominant au niveau international. Ceci répond à la volonté du Massachusetts de développer cette activité qui représente un poumon économique employant plus de 400 000 personnes²⁶ et générant des revenus annuels proches de 25 milliards de dollars.

On comprend aussi que la force de ce cluster se situe dans sa capacité à élever de véritables barrières à l'entrée pour les régions concurrentes qui souhaiteraient se positionner sur le marché des sciences de la vie ; on pense bien entendu aux régions de la côte est qui explorent le créneau et tentent de constituer des réseaux similaires et, bien évidemment, à la Californie.

Le pôle de Boston n'est pas sans faiblesses ; examinons les rapidement.

Figure 5 : Topographie des principaux clusters de biotechnologies américains

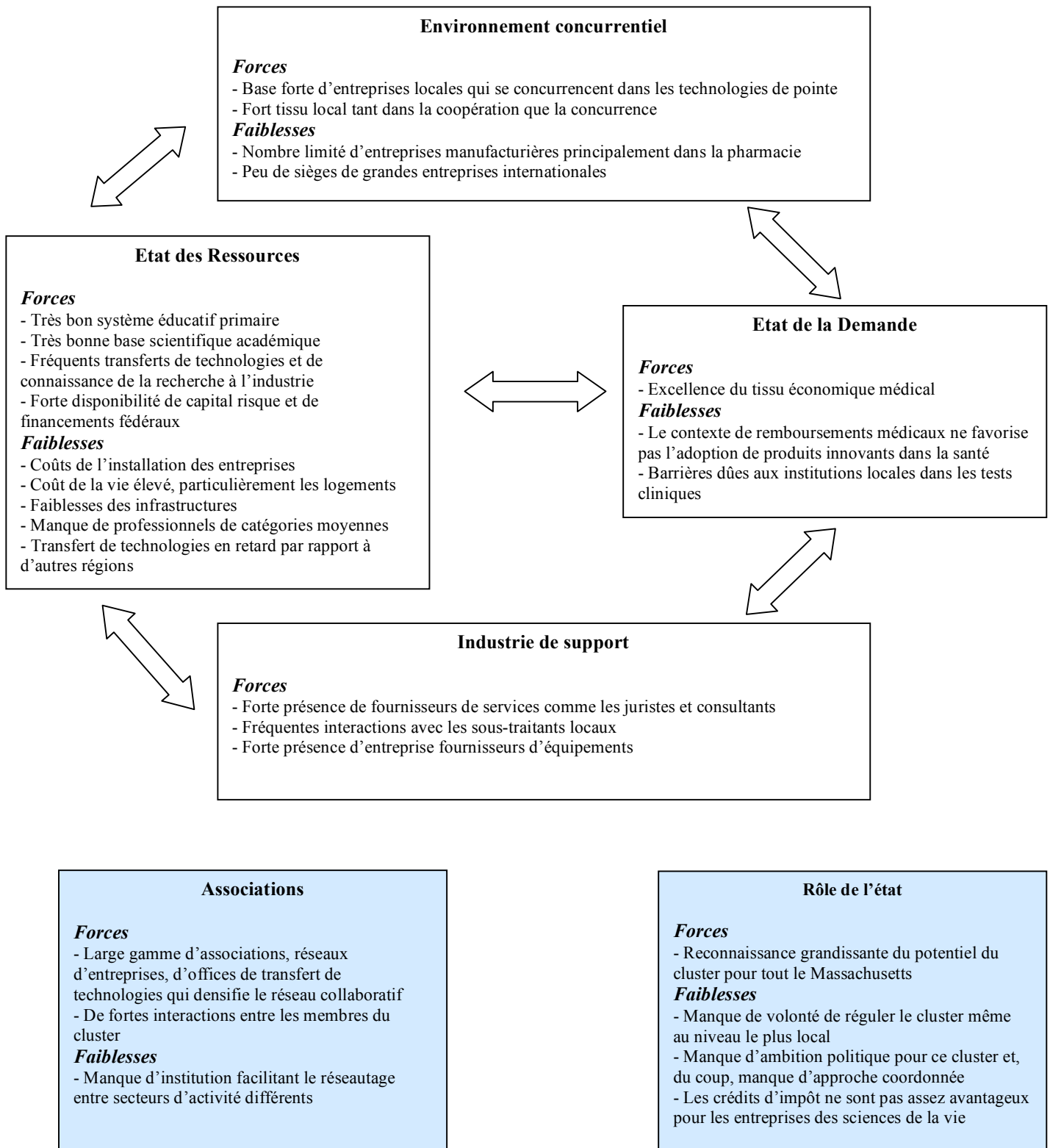


Source: "Beyond Borders Global biotechnology report 2008", Ernst & Young

Les deux schémas ci-dessous résument les forces et faiblesses du cluster ainsi que sa position compétitive dans tous ses domaines d'activité.

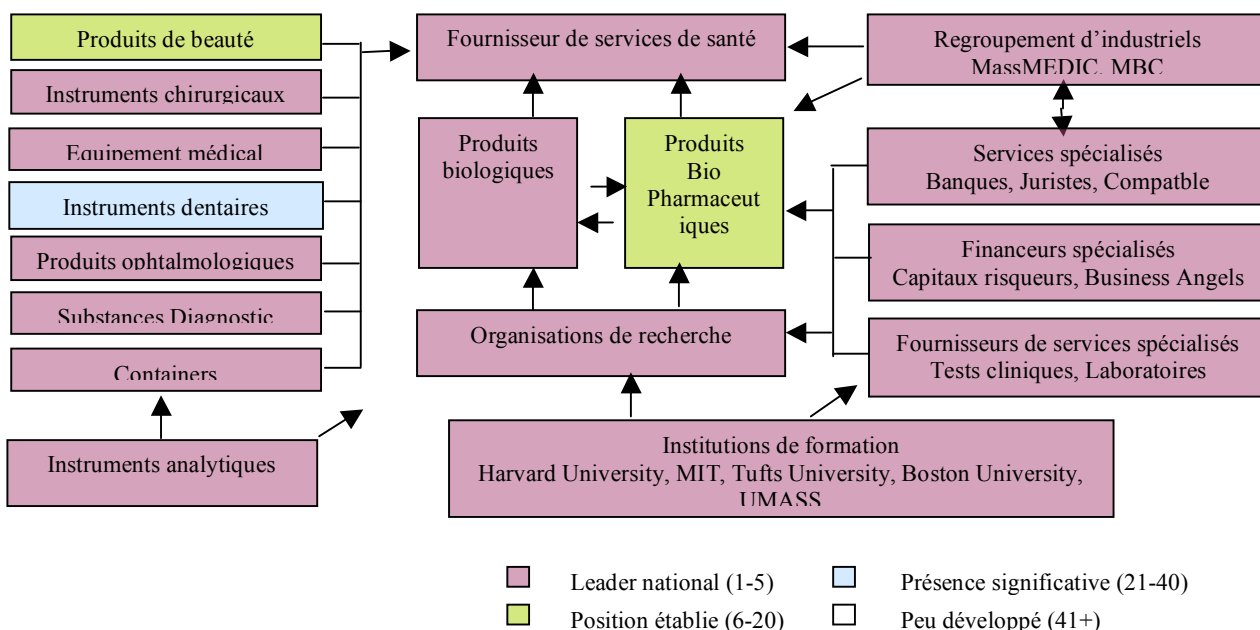
²⁶ employés de l'industrie des biotechnologies et autres

Figure 6 : Forces et faiblesses du cluster bostonien



Source: "Massachusetts' Competitive Position in Life Sciences: Where Do We Stand?" Michael Porter, 12/09/03

Figure 7 : Position concurrentielle des différentes activités du cluster



Source: Cluster mapping Project, Institute for Strategy and Competitiveness, Harvard Business School

Il apparaît ainsi que le cluster bostonien se caractérise par sa grande concentration de structures de formation d'excellence qui en fait un des états où le niveau d'étude est le plus élevé des Etats-Unis et une grande diversité de structures de recherches (instituts, universités, hôpitaux,...) dont la proximité géographique a créé une culture du réseau, du partage et de l'émulation. Unique aux Etats-Unis (sauf en Californie) est la forte concentration d'acteurs de soutien qui contribuent à stimuler l'écosystème local : capitaux risqués, juristes, consultants et, bien entendu, la plupart des acteurs industriels des sciences de la vie.

Cependant le point négatif réside dans la faible capacité du Massachusetts à retenir ou maintenir les grandes industries ayant des activités manufacturières. Ce point met directement en cause le rôle de l'état du Massachusetts qui semble toutefois décidé à pallier ce déficit par de nouvelles mesures incitatives pour les entreprises dans le cadre du plan d'un milliard de dollars annoncé par le gouverneur Patrick. Le double défi du Massachusetts est de maintenir voire développer la base industrielle en sciences de la vie de l'état face à la concurrence des autres états qui offrent des conditions d'installation nettement plus favorables en termes de coûts. L'immobilier industriel et de bureau reste à un niveau très élevé et peu touché par la situation économique du moment. Quant au marché de l'immobilier privé, il se maintient à un niveau très élevé, instaurant du même coup un très fort ticket modérateur à l'installation de cadres internationaux, de nouveaux chercheurs, etc.

Cette situation est d'autant plus pénalisante pour le Massachusetts que les états limitrophes, comme le New-Hampshire qui n'a aucun système d'imposition indirecte ou le Rhode Island qui tente de reconstituer sa base industrielle, essaient de capter les activités à forte valeur ajoutée dans un environnement plus favorable en termes de coûts et de fiscalité. Il en est de même du Connecticut ou du New-Jersey. Dans ce dernier état se concentrent par exemple les activités de grosses sociétés pharmaceutiques (Merck, Shering-Plough, etc.) qui emploient plus de 42 000 personnes dans le secteur de la pharmacie.

Le Massachusetts semble avoir compris le danger et prévoit d'ajuster son plan à 1 milliard de dollars avec des exonérations fiscales pour les entreprises et des aides pour le recrutement.

L'autre défi, c'est bien entendu la forte exposition du Massachusetts à la délocalisation de ses activités industrielles²⁷, voire même de ses activités ayant un lien direct avec l'existence du pôle. Certes ces problèmes ne sont pas spécifiques au Massachusetts mais ils le concernent davantage en raison de la vocation que l'état veut se donner. On pense bien entendu au phénomène de délocalisation à moindres coûts des essais cliniques via les CROs²⁸ qui coordonnent par exemple depuis Singapour (*Covance*) ou Paris²⁹ des essais à grande échelle. Le tourisme médical est aussi devenu une tendance majeure qui va s'amplifier au profit de pays comme Singapour³⁰ et la Thaïlande, qui offrent des niveaux de service, de coûts, de fiabilité et de technicité très attractifs. A terme, cette concurrence va encore augmenter avec l'émergence de pays comme le Vietnam ou la Chine ainsi que de la capacité de ces derniers à proposer des traitements ou des interventions toujours plus sophistiqués.

Dans le même registre de l'exposition à la concurrence, il faut aussi ajouter que le Massachusetts a été touché par la politique sécuritaire de l'Administration Bush qui a fait chuter de 300 000 à 60 000 le nombre de visas américains pour les jeunes talents étrangers. Dans le même temps, d'autres pays, notamment européens, ont mis en place des politiques d'attractivité et développé des stratégies industrielles. Ce phénomène a contribué à relativiser l'attrait des Etats-Unis, même pour les régions les plus dynamiques.

Un des aspects les plus frappants dans le fonctionnement du cluster est le non-interventionnisme de l'Etat. En disposant d'un système éducatif et d'une recherche académique parmi les meilleures au monde en sciences de la vie, le Massachusetts a toujours su attirer naturellement les plus grands chercheurs et les meilleurs étudiants. Les activités de transfert de technologies et commerciales ont rapidement suivi, lançant le cercle vertueux, garant du succès du cluster. Le développement du cluster s'est donc fait de façon très « *bottom-up* », sans véritable politique, de l'élément vers le réseau organisé que nous connaissons maintenant. La conséquence est le manque de gouvernance formalisée du pôle et la faible implication de l'état du Massachusetts.

La gouvernance du pôle est un aspect intéressant. Elle diffère singulièrement de celle mise en œuvre par les pôles de compétitivité français. A Boston, l'organisation non formalisée du cluster fonctionne car elle sert les intérêts de chacun. A l'inverse, un organe officiel de gouvernance serait probablement perçu comme une entité dirigiste, donc peu adapté au contexte local.

Mais cette question fait débat, certains faisant valoir qu'il s'agit d'un point faible, surtout dans le contexte de concurrence et de mondialisation dans lequel nous vivons. Sans parler de la conjoncture qui fait revenir au devant de la scène politique américaine la question de l'encadrement de l'économie et de la finance par l'état fédéral voire les états.

Il est évident que le cluster bostonien bénéficie d'une longueur d'avance qui constitue une sérieuse barrière à l'entrée pour ses concurrents potentiels mais le manque d'incitations politiques pourrait mettre en danger cet avantage. C'est pourquoi l'état est sollicité depuis plusieurs années à ce sujet par les spécialistes du domaine et en premier lieu le père de la notion de cluster, Michael Porter. La demande porte sur la capacité de l'état à limiter les délocalisations des phases de production qu'elles soient de biens ou de service. La grande force du Massachusetts est, de ce point de vue, d'appuyer son développement sur des activités peu ou pas délocalisables, à savoir l'écosystème entrepreneurial et l'excellence universitaire.

²⁷ Selon l'étude de l'association nationale des manufacturiers (NAM) et de l'Institut de la manufacture (MI), « (...) les Etats-Unis ont des coûts structurels agrégés qui sont 17,6% plus élevés que ses 9 principaux partenaires commerciaux ». Le Boston Consulting Group reprend ces chiffres dans une étude de novembre 2008 et précise que « (...) cette situation désavantageuse expose directement 13,8 millions d'emplois » et peut favoriser les délocalisations.

²⁸ Sociétés sous-traitantes de l'industrie pharmaceutique qui organisent à l'échelle mondiale les essais cliniques.

²⁹ Wyeth sous-traite des essais cliniques dans toute l'Europe grâce à 300 personnes installées à Paris.

³⁰ Singapour, qui vise 500 000 accueils d'ici 2012, est en déclin relatif en raison de la montée en puissance de la Thaïlande.

Cette analyse met aussi en avant la complexité des critères de réussite d'un cluster. Il semble qu'un cluster doive prouver son efficacité dans sa globalité et dans chacune de ses composantes individuellement. La clé du succès d'un cluster résiderait donc dans sa différenciation, son positionnement et sa recherche d'excellence à tous les niveaux de la chaîne de la valeur tout en bénéficiant d'un soutien politique local qui ne soit pas dirigiste.

Le Massachusetts montre, par sa volonté politique de rendre le cluster des sciences de la vie plus performant, que celui-ci est le pilier stratégique de l'état sur lequel repose une bonne partie de l'activité économique.

Les grands objectifs actuellement poursuivis par l'état pour renforcer leur position de leader sont :

- trouver des solutions pour pallier la diminution des bourses attribuées par les NIH
- inciter toujours plus à la création d'activités innovantes et en particulier soutenir efficacement les phases très amont de développement de preuves de concept
- créer des conditions très favorables à l'installation de façon pérenne de grandes entreprises
- développer des infrastructures cohérentes avec le développement des activités
- inciter les dirigeants de l'état à élaborer une approche stratégique de la politique en matière de sciences de la vie.

Un autre aspect concerne le développement international. A ce jour, l'internationalisation se limite à la somme des initiatives qu'ont les composantes du pôle.

Au-delà des collaborations très fortes que peuvent avoir les entreprises de la région à l'étranger, tel que *Parexel* pour ses essais cliniques ou *Millipore* dans le biomanufacturing, d'autres formalisations plus institutionnelles sont en cours. Ainsi le programme de partenariat spécifique MIT – *Cambridge University* en Angleterre est destiné à développer de fortes collaborations d'enseignement et de recherche entre les deux régions reconnues pour leur excellence en sciences de la vie. Un mémoire de bonne entente (*Memorandum of Understanding*) a été signé entre le corridor de biotechnologies français composé de Lyon Biopole, Alsace BioValley et le Canceropole de Toulouse avec les représentants du Massachusetts. Cet accord est censé renforcer les liens entre les deux régions et conduire à des partenariats privilégiés, notamment industriels. Mais aucun financement ni programme ne vient soutenir ce bel accord.

Plus ambitieuse est l'implantation du MIT à Singapour dans le cadre d'un investissement de 350 millions consenti par la Ville-Etat pour y localiser un système comparable à celui de Boston. Un fort accent est mis sur les sciences de la vie mais on situe mal le lien entre cet investissement et l'économie du cluster de Boston.

Les partenariats internationaux semblent donc être la prochaine étape stratégique du développement des clusters et particulièrement à Boston. Etre capable de gérer un réseau qui aille au-delà des frontières de l'Etat est un défi qui si, il est relevé, fournira au cluster un avantage concurrentiel certain et renforcera son attractivité. Boston jouit déjà d'un certain avantage de proximité géographique et culturelle avec l'Europe (en comparaison avec la Californie) qui lui assurent des liens privilégiés avec le vieux continent, reste à les développer et les exploiter au mieux pour inventer le modèle collaboratif de demain.

oooooooooooooooooooooooooooo

Source

“Super Cluster; Ideas, Perspectives and Trends shaping the global impact of the Massachusetts life science industry”, PriceWaterhouse Coopers, Juin 2008

<http://www.pwc.com/extweb/pwcpublishings.nsf/docid/8172B37463A4F376802574660036E5BD>

“The Institutional Embeddedness of High-Tech Regions: Relational Foundation of the Boston Biotechnology Community”, Kelley Porter, Kjersten Bunker Whittington and Walter W. Powell, Clusters, Networks and Innovation Oxford University Press

http://www.stanford.edu/group/song/papers/Porter_etal.pdf

“Beyond Borders Global biotechnology report 2008”, Ernst & Young

http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_Beyond_Borders_2008

“A critical Alliance: The Biotechnology and Pharmaceutical Industries in Massachusetts”, UMass Donahue Institute, 11/04/07

http://www.mhtc.org/UMass_Donahue_Institute_BioPharma_Report_11April_FINAL.pdf

“Taking Stock of Progress and Challenges Massachusetts Life Sciences Supercluster”, Massachusetts Technology Collaborative / John Adams Innovation Institute, octobre 2006

http://www.masslsc.org/taking_stock_3_07.pdf

“Massachusetts' Competitive Position in Life Sciences: Where do we stand?” Michael Porter, Harvard Business School, Massachusetts Life Science Summit, 12/09/03

http://www.isc.hbs.edu/pdf/MA_LifeSciences_Summit_2003.09.12.pdf

“The Medical Device industry in Massachusetts”, Alan Calyton Matthews Umass Boston

<http://www.massmedic.com/docs/profile01.pdf>

“Mass Biotech 2010: Achieving Global Leadership in Life-Sciences Economy”, MBC, BCG,

http://www.bcg.com/publications/files/Massbiotech_2010_Rpt_Dec02.pdf

“Investing in Innovation: Harvard’s University impacts on the economy of the Boston area” Janvier 2009

http://www.community.harvard.edu/economic_impact_report/EconomicImpactReport_Jan14-09.pdf

“Growing talents: meeting the evolving needs of the Massachusetts Life Science Industry”, MBC, MLSC Septembre 2008

http://www.masslifesciences.com/docs/growing_talent_pdf_915.pdf

“Délocalisation des essais cliniques, une pratique de plus en plus fréquente aux USA”, BE 108, 25/01/08

<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/052/52813.htm>

“Les mutations de la recherche pharmaceutique sur fond de concentration du secteur”, BE 143, 21/11/08

<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/056/56728.htm>

Sites internet

Universités / Instituts de recherche

Harvard, <http://www.harvard.edu/>

MIT, <http://web.mit.edu/>

Boston University, <http://www.bu.edu/>

Northeastern University, <http://www.northeastern.edu/neuhome/index.php>

Tufts University, <http://www.tufts.edu/>

The Whitehead Institute for Biomedical Research <http://www.wi.mit.edu/>

The Broad Institute <http://www.broad.mit.edu/>

Center for Integration of Medicine and Innovative Technology <http://www.cimit.org/>

Center for Biomedical Engineering <http://web.mit.edu/cbe/www/>

Harvard Stem Cell Institute, <http://www.hsci.harvard.edu/>

Immune Disease Institute

<http://cbr.med.harvard.edu/page.php?branch=president&page=index&type=0>

Associations

Massachusetts Life Science Start-up Initiative, <http://mastartups.blogspot.com/>

Massachusetts Life Science Collaborative, <http://www.masslsc.com/>

Massachusetts Life Science Center, <http://www.masslifesciences.com/>

Xconomy Boston, <http://www.xconomy.com/boston/>

Massachusetts Technology Collaborative, <http://www.mtpc.org/>

New England Healthcare Institute, <http://www.nehi.net/>

Biotechnology Center of Excellence Corporation, <http://home.mindspring.com/~bcec/>

Massachusetts Biotechnology Council, <http://www.massbio.org/>

The Massachusetts Medical Device Industry Council (MassMEDIC) <http://www.massmedic.com/>

The Massachusetts Life Sciences Center, <http://www.masslifesciences.com/>

Massachusetts life Sciences Collaborative, www.masslsc.org

Angel Capital Association, <http://www.angelcapitalassociation.org/>

Annexes

Contract Research Organizations présentes dans le Massachusetts

Parexel est une entreprise spécialisée dans le développement de médicaments à partir de la phase de preuve de concept jusqu'à la commercialisation incluant des services allant de la stratégie au marketing. Cette entreprise travaille particulièrement avec l'industrie biopharmaceutique sur ses domaines d'expertise qui sont dans le cardiovasculaire, les maladies du système nerveux central, les maladies infectieuses et l'oncologie.

La maison mère se situe dans le Massachusetts mais Parexel a développé un réseau de 64 localisations dans 51 pays, regroupant un total de 7300 employés.

Eastern Medical, créée en 2002, cette jeune entreprise se spécialise dans le développement et le montage de partenariats avec l'Amérique latine. Elle propose des services allant du développement d'essais cliniques au business développement et montage de partenariats technologiques et commerciaux avec l'Amérique du sud. Elle travaille avec des entreprises de biopharmaceutique et appareils médicaux

Clinical Research Management ne développe que les aspects d'essais cliniques pour les entreprises de pharmacie et biopharmaceutique dans de nombreux domaines d'expertise, fort de plus de 50 associés.

Cardiovascular Clinical Studies Inc. est une petite structure spécialisée sur les essais cliniques de traitements de maladies cardiovasculaires plutôt à destination du monde académique.

Outcome a été essaimée d'un laboratoire affilié de Harvard et propose des services principalement dans le recrutement de patients et dans le développement de tests aval. Ils ont une couverture internationale et multidisciplinaire puisqu'ils officient dans une trentaine de champs thérapeutiques.

TGA Sciences couvre tout le champ des essais cliniques et se spécialise dans le développement et la validation de systèmes d'immuno-essais pour la détection de molécules cibles, d'anticorps et internalise les essais in vivo sur les souris.

Averion est spécialisé dans la cardiologie, l'oncologie et les dispositifs médicaux. Forte de ses 25 ans d'expérience, l'entreprise, après de nombreux rachats dispose aujourd'hui de plus de 400 collaborateurs répartis dans 14 pays.

Entreprises de BioPharmaceutique présentes dans le Massachusetts

Positionnement	Produits phares	Principaux produits en développement	Commentaires
<p>Genzyme Corp. 10000 employés, Valeur en bourse: 15,8 milliards \$, CA 2007: 3,8 milliards \$, Dépenses R&D 2007: 640 millions \$</p>			
<p>Genzyme se positionne sur le développement de traitements de maladies rares et particulièrement sur les maladies génétiques, rénales, orthopédiques, immunitaires et liées à la transplantation, oncologique/endocrinologiques, diagnostic génétique</p>	<p>Cerezyme® imiglucerase pour injection pour traiter la maladie de Gaucher 1.13 milliards \$ Renagel® (sevelamer hydrochloride) pour les stades terminaux de maladies rénales 603 millions \$ Fabrazyme® (agalsidase beta) contre la maladie de Fabry 424 millions \$ Synvisc® (hylan G-F 20) contre l'osteoarthrite du genou 242 millions \$</p>	<p>Mozobil™ (plerixafor) implant de cellules souches Alemtuzumab (Campath®) contre les scléroses multiples Clolar® (clofarabine) contre la leucémie myéloïde de l'adulte Mipomersen contre les risques accrus d'hypercholestérolémie</p>	<p>Genzyme a été créée dans le Massachusetts et malgré son expansion internationale a toujours maintenu un important centre de R&D, sa maison mère et toutes les activités du groupe sont ici. C'est un acteur majeur du cluster qui s'est établi dans le Massachusetts pour la richesse et le dynamisme de sa recherche.</p>
<p>Biogen Idec 4200 employés (1200 dans le Massachusetts), Valeur en bourse: 14,8 milliards \$, CA 2007: 3,2 milliards \$, Dépenses R&D 2007: 1 milliard \$</p>			
<p>Biogen a toujours développé l'idée de mettre à profit les avancées en biotechnologies pour combler les manques thérapeutique de la pharmacie classique.</p>	<p>TYSABRI® (natalizumab), le plus récent sur le marché dédié au traitement de rechutes de sclérose multiples et maladie de Crohn AVONEX® (Interféron beta-1a), traitement le plus prescrit contre les rechutes de sclérose multiples RITUXAN® (rituximab), traitement le plus prescrit contre les lymphomes non Hodgkinien et utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde</p>	<p>15 nouveaux médicaments sont actuellement en essais cliniques en oncologie, neurologie, immunologie et dans 2 nouveaux domaines pour Biogen: cardiovasculaire et traitement de l'hémophilie.</p>	<p>Biogen est aussi une entreprise établie dans le Massachusetts et qui y a maintenu une forte présence. Ses créateurs sont tous issus d'organisations académiques de la région et la proximité de ces organisations a été un facteur déterminant car ils ont pu maintenir leur position tout en créant leur entreprise. Le maintien de Biogen dans le Massachusetts est aussi fortement lié à la qualité de la main d'oeuvre qui y est produite.</p>
<p>Sepracor 2300 employés, Valeur en bourse: 5,5 milliards \$, CA 2007: 1,2 milliards \$, Dépenses R&D 2007: 263 millions \$</p>			
<p>Sepracor développe des traitements innovants dans les domaines des maladies respiratoires et des troubles du système nerveux central. Sa technologie est de rechercher des isotopes simples et métabolites actifs de médicaments pré existants</p>	<p>Xopenex traitement de l'asthme qui a assuré 562.1 millions \$ Lunesta, contre l'insomnie atteint 600.9 millions \$ Brovania est un traitement contre la bronchoconstriction dans le cas de maladies chroniques et a généré 14.3 millions \$ Omnaris, lancé en 2008 est indiqué contre les troubles nasaux allergiques</p>	<p>10 médicaments sont en essais cliniques pour des traitements de troubles du système nerveux central et 6 pour des traitements de troubles respiratoires.</p>	<p>Sepracor s'est créée dans le Massachusetts et y a laissé sa direction. Sepracor développe des médicaments et les produits mais licencie aussi beaucoup de son pipeline à d'autres entreprises de la pharmacie « classique ». Le Massachusetts comprenant beaucoup de ces entreprises, la localisation au sein du cluster paraît évidente.</p>
<p>Vertex Pharmaceuticals 1000 employés, Valeur en bourse: 3,7 milliards \$, CA 2007: 198,7 millions \$, Dépenses R&D 2007: 514,15 millions \$</p>			

Positionnement	Produits phares	Principaux produits en développement	Commentaires
Vertex développe des médicaments basés sur des petites molécules pour le traitement de maladies virales, auto-immunes, cancer, douleurs et mucoviscidose	Lexiva / Telzir qui est un inhibiteur de protéase indiqué pour lutter contre le virus VIH. Il a été développé et est commercialisé en collaboration avec GSK.	9 produits actuellement en essais cliniques dont 1 en phase III: l'inhibiteur de protéase contre le HCV, telaprevir (VX-950) développé en collaboration avec Jansen. Vertex collabore aussi avec Merck & Co. sur un traitement contre le cancer. Enfin Vertex collabore avec Avalon Pharmaceuticals sur le développement d'un inhibiteur de IMPDH identifié dans les leucémies.	Vertex Pharmaceutical a sa direction dans le Massachusetts et ses principaux centres de recherche à San Diego et Oxford. Leur stratégie étant de développer des collaborations avec des majors de la pharmaceutique pour le développement et la commercialisation, leur présence au sein du cluster bostonien est pertinente. On remarque que leurs principaux centres de R&D sont en Californie ou au Royaume-Uni très probablement pour des questions de coûts.
Millennium Pharmaceuticals 1200 employés, Valeur en bourse: 3,3 milliards \$, CA 2007: 265,24 millions \$, Dépenses R&D 2007: 287,1 millions \$			
Millennium est spécialisé dans le développement de nouveaux traitements contre le cancer. Ils mettent à profit leurs compétences en génomique pour le développement de traitements personnalisés à un niveau moléculaire.	Velcade® pour le traitement des myélomes multiples et des lymphomes à cellules du manteau développé en collaboration avec Johnson & Johnson. CA: 800 millions \$ Integrilin® (eptifibatide) indiqué pour traiter les syndromes coronaires accrus dont Schering-Plough Corporation est le distributeur, Millennium recevant des royalties sur les ventes	12 produits en développement dans les domaines d'oncologie et inflammation	Millennium a basé son modèle de développement sur la collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Dès ses débuts, elle a créé 20 partenariats et la localisation au sein du cluster a facilité ces collaborations. A noter le rachat en 2008 par Takeda pour une valeur de 8,8 milliards de dollars
Amgen 200 employés dans le Massachusetts sur un total de 17 500, CA 2007: 14,8 milliards \$, Dépenses R&D 2007: 3,1 milliards \$			
Amgen a été le pionnier dans le développement de nouveaux traitements basés sur de l'ADN recombinant et la biologie moléculaire	Aranesp® (darbepoetin alfa) contre l'anémie dû à une insuffisance rénale Enbrel® (etanercept) contre l'arthrose Epogen® (Epoetin alfa) contre l'anémie en stade terminal de maladie rénale Kepivance® (palifermin) utilisé sur les patients atteints d'une leucémie Neulasta® (pegfilgrastim) utilisé en chimiothérapie Neupogen® (Filgrastim) pour le traitement de leucémies Sensipar® (cinacalcet HCl) contre les calcinomes Vectibix® (panitumumab) contre le cancer métastatique du colon	15 médicaments sont actuellement sur le marché et 38 en essais cliniques dont 11 en phase III. La plupart sont des médicaments pour lutter contre différents types de cancer et de troubles métaboliques	Amgen est une entreprise Californienne dont la direction est toujours basée en Californie. Ils produisent eux-mêmes leurs médicaments et les structures de production se situent, pour la nouvelle Angleterre dans le Rhode Island et non dans le Massachusetts, trop cher. Le site de Cambridge accueille de la R&D et justifie sa présence par de nombreux collaborateurs et clients potentiels sur le site du cluster.

Positionnement	Produits phares	Principaux produits en développement	Commentaires
Cubist 500 employés, CA 2007: 294,6 millions \$, Dépenses R&D 2007 : 85,2 millions \$			
Développement de nouveaux médicaments anti infectieux pour des classes de bactéries peu traitées et pour les environnements à risque (hôpitaux). Développent de petites molécules, protéines, anticorps	Cubicin® qui est un traitement contre S. Aureus	Ont trois principaux produits en essais cliniques contre les diarrhées associées à Clostridium Difficile, l'hépatite C, et différentes bactéries Gram - résistante	Localisée dans le Massachusetts
Merck Serono 17 000 employés au total, CA 2007: 4,5 milliards \$, Dépenses R&D 2007: 1 milliard \$			
Il s'agit de la division biopharma du géant Merck spécialisée dans les nouveaux traitements contre le cancer, les maladies neuro-dégénératives, la stérilité, les maladies cardiovasculaires et les troubles métaboliques	Erbitux®, UFT® pour améliorer l'effet des chimiothérapies Rebif®, Novantrone® contre les scléroses multiples GONAL-f®, Ovidrel, Luveris®, Cetrotide®, Crinone®, Pergoveris® pour améliorer la fertilité Saizen®, Serostim® pour des traitements endocrinologiques Glucophage®, Concor®, Euthyrox® pour des traitements cardiovasculaires Raptiva® contre le psoriasis	Une trentaine de médicaments à tous les stades et dans tous les domaines	La direction est basée à Genève. 50 millions \$ sont prévus pour investir dans un centre de recherche d'excellence dans le Massachusetts, à Billerica. Sa seule présence sur le sol US est dans le Massachusetts