



TSE MAG

N° 23
Hiver
2022

Toulouse
School of
Economics

Économie
de la santé :
innovations
et coûts

“Notre santé est notre richesse”



Christian Gollier,
Directeur de TSE

TSE poursuit ses travaux sur l'économie de la santé en ce début d'année 2022. Après le succès de nos centres de recherche sur l'économie numérique, l'énergie et le climat, et la finance durable, nous sommes ravis d'avoir récemment ouvert le centre d'économie de la santé TSE dirigé par Pierre Dubois. Deux autres nouveaux centres, axés sur la politique et la réglementation de la concurrence et sur les infrastructures et les réseaux, sont désormais également opérationnels.

Les ravages de la crise du Covid-19 ont été au cœur des préoccupations de chacun au cours des deux dernières années, mais nous ne devons pas oublier que nos sociétés doivent faire face à de nombreux autres défis sanitaires urgents. Dans ce magazine, nous vous proposons de découvrir des travaux de recherche menés par la communauté TSE sur des questions de santé telles que l'impact des normes sociales sur les maladies intergénérationnelles, notre disposition à payer pour la qualité de l'air, comment les modèles mathématiques peuvent aider à lutter contre le cancer (un projet de recherche en partenariat avec l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier et l'IUCT Oncopole), l'impact des preuves scientifiques sur les médecins et leurs prescriptions, ainsi que la manière dont les pays pauvres peuvent obtenir des prix plus bas pour les médicaments.

Vous trouverez également des entretiens exclusifs avec Alexandre Mérieux, président-directeur général de bioMérieux, sur les défis auxquels est confrontée l'industrie du diagnostic, et avec Philippe Lamoureux, directeur général du Leem, sur les révolutions technologiques imminentes et sur l'avertissement que constitue la pandémie concernant les investissements français et européens en recherche et développement dans le domaine de la santé.

Ce numéro célèbre également le 10^e anniversaire de nos programmes éducatifs. Depuis sa création, TSE s'est efforcé d'offrir à la France et au monde entier un centre de recherche et d'enseignement en économie capable de rivaliser avec les meilleures universités. Nos succès n'auraient pas été possibles sans une communauté scientifique forte et ses valeurs partagées de développement scientifique ambitieux, une gouvernance indépendante unique dans le système universitaire français, et le soutien sans faille de nos partenaires. Nous sommes reconnaissants pour ces contributions inestimables et fiers de ce que nous avons accompli. L'ambition est au cœur du projet TSE et nous devons toujours viser plus haut.

Je vous souhaite une excellente lecture, une pleine santé et beaucoup de succès en 2022.

Actualités

4. Prix et nominations

6. Bienvenue à nos nouveaux collègues

Santé & Économie

10. Santé : un bien commun
Pierre Dubois

16. Interview
Alexandre Mérieux

24. Interview
Philippe Lamoureux

12. Normes sociales et santé des enfants
Catarina Goulão

20. Combien sommes-nous prêts à payer pour un air pur ?
Henrik Andersson

28. Les médecins face à la preuve scientifique
Pierre Dubois

14. Les maths contre le cancer
Sébastien Gadat

22. Le prix des médicaments
Yassine Lefouili

Campus

30. 10 ans des programmes éducatifs de TSE

Magazine Biennuel de Toulouse School of Economics

1, Esplanade de l'Université.
31000 Toulouse
France

www.tse-fr.eu

contact@tse-fr.eu

Tél +33 (0) 5 67 73 27 68

Directeur de la publication :
Christian Gollier

Rédacteur en chef :
Joël Echevarria

Responsable de production :
Jean-Baptiste Grossetti

Avec l'aide de :
James Nash

Maquette graphique
Blackpaper.fr

Magazine édité à
1000 exemplaires

ISSN: 2554-3253

Crédits photos :
studiotchiz
fotolia
adobestock
unsplash
bioMerieux

Ce magazine a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme d'Investissements d'Avenir portant la référence ANR-17-EURE-0010



Actualités

Marion Desquilbet dirigera un groupe d'experts sur l'indépendance de la recherche

Marion Desquilbet, économiste à TSE, a été nommée à la tête d'un groupe de travail de la Commission nationale de l'éthique et des alertes en santé publique et environnement (cnDAspe). Ce groupe formulera des recommandations pour promouvoir l'impartialité et l'intégrité de l'expertise scientifique et technique en matière de santé et d'environnement.

Table ronde franco-allemande sur le climat

Le 18 octobre, Christian Gollier, directeur de TSE, a discuté du plan Fit-for-55 qui vise à réduire les émissions de l'UE d'au moins 55 % d'ici 2030 - avec François Cabaret, responsable des prévisions du marché mondial chez Airbus, et Ottmar Edenhofer, directeur et économiste en chef de l'Institut de recherche sur l'impact climatique de Potsdam.

TSE ouvre ses portes aux futurs étudiants

Venez visiter TSE le 12 février de 9h30 à 17h et découvrez tout ce qu'il y a à savoir sur nos programmes, nos applications et nos perspectives d'emploi.

Sébastien Gadat sur la lutte contre le cancer grâce aux mathématiques

Dans le cadre de la semaine "Fête de la science", le professeur TSE-UT1C a tenu une conférence sur son travail conjoint avec l'Institut du Cancer de Toulouse - Oncopole sur l'utilisation de modèles mathématiques pour aider les professionnels de la santé à cibler les cellules cancéreuses. Pour en savoir plus, rendez-vous page 14.

Hommage à Jean-Jacques Laffont

Laurent Linnemer a écrit un bel article sur Jean-Jacques Laffont, honorant son travail et son héritage, qui a été publié dans *Annals of Economics and Statistics*.

Des chercheurs de TSE discutent de l'essor de l'IA

Lors d'un événement spécial en décembre, Jean-François Bonnefon (TSE-IASST-CNRS), Dana Pizarro (TSE-UT1C) et César Hidalgo (TSE-ANITI) ont échangé avec le public sur l'impact futur de l'IA sur nos sociétés.

TSE se joint à la lutte contre l'antibiorésistance

Un nouveau consortium multidisciplinaire, ARPEGE, réunit Antabio, bioMérieux, les Hospices Civils de Lyon et TSE pour trouver des solutions à la résistance aux antibiotiques. ARPEGE a reçu un financement de près de 7 millions d'euros de la part de l'Etat français.



Prix & Récompenses



Le bâtiment TSE obtient une distinction internationale

Le bâtiment TSE a obtenu la deuxième place lors du CEMEX Building Award 2021 qui s'est tenu le 11 novembre 2021 au Mexique. Ce prix vise à promouvoir des projets de construction innovants affichant un niveau élevé de durabilité et de bien-être social. Félicitations aux architectes Yvonne Farrell et Shelley McNamara.

Mathias Reynaert reçoit le prix Green Finance

Le prix annuel de la Banque de France "Green Finance" met en valeur les recherches visant à rendre les flux financiers compatibles avec de faibles émissions de gaz à effet de serre et le développement durable. Mathias a mené des recherches approfondies sur la collusion et les émissions dans l'industrie automobile.

Le directeur de TSE remporte deux prix EGRIE

Christian Gollier a remporté deux prix EGRIE (European Group of Risk & Insurance Economists) cette année. Il a remporté le prix SCOR/TSE-P 2021 pour le meilleur article publié dans The Geneva Risk and Insurance Review grâce à son article "Pandemic economics : Optimal dynamic confinement under uncertainty and learning". Il a également décroché le prix Harris Schlesinger d'excellence en recherche pour son article : "On the underestimation of the precautionary effect in discounting".

In Memoriam

Yves Aragon - 1944-2021

Yves a rejoint l'Université Toulouse 1 Capitole en 1970 et a été directeur du diplôme d'études supérieures spécialisées (DESS) en statistique et économétrie de 1992 à 2005. Yves s'est intéressé à de nombreux domaines de la statistique, notamment les enquêtes, les statistiques non paramétriques et spatiales, et les séries chronologiques. Il a coécrit des articles avec de nombreux collègues, dont Jean-Jacques Laffont. Dynamique, bienveillant, compétent et toujours de bonne humeur, Yves était un collègue et un professeur exceptionnel. Nous le garderons dans nos cœurs.

Michel Moreaux - 1941-2021

Michel était professeur émérite à l'Université Toulouse 1 Capitole - TSE. A près de 80 ans, il poursuivait ses recherches sur les ressources renouvelables et l'économie de l'environnement. Il a joué un rôle majeur avec Jean-Jacques Laffont dans la mise en place des fondations du projet TSE, consacrant son énergie et son enthousiasme au développement de Toulouse en tant que pôle dynamique de recherche en économie de niveau mondial. TSE lui doit beaucoup et nous ne le remercierons jamais assez de ce qu'il a fait pour notre institution. C'était un économiste brillant et insatiable qui manquera à la communauté scientifique et à ses collègues.

Bienvenue à nos nouveaux talentueux collègues

TSE est fier d'accueillir
ses nouveaux membres
pour l'année académique
2021-22.

Professeur



Koen Jochmans
Économétrie
et économie
empirique

Koen Jochmans est un professeur d'économétrie qui rejoint TSE après avoir enseigné à l'Université de Cambridge. Il est spécialisé dans les questions liées aux données de panel et aux données de réseau. Ses recherches ont reçu le soutien du Conseil européen de la recherche par le biais d'une Starting Grant. Il est actuellement rédacteur en chef adjoint du Journal of Business & Economic Statistics, de l'Econometrics Journal et du Journal of Applied Econometrics, ayant précédemment occupé la même fonction au sein du Journal of Econometrics.

Professeurs Assistants



Anouch Missirian
Économie envi-
ronnementale

Anouch Missirian est une économiste de l'environnement qui étudie l'agriculture et l'utilisation des terres, ainsi que les points de friction entre les processus écologiques et économiques. Anouch a obtenu son doctorat à l'université de Columbia et a travaillé pendant un an en tant que postdoctorante à l'UC Santa Barbara avant de rejoindre TSE. Elle a étudié la biologie et l'écologie à l'École normale supérieure de Paris et a obtenu un master en économie de l'environnement, de l'énergie et des ressources à AgroParisTech.



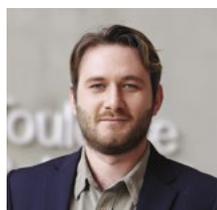
Postdoctorants



Sabrina Bair
MINES ParisTech
Finance
FIT IN Initiative

Sabrina est une postdoctorante qui a étudié

l'impact de l'utilisation des technologies de l'information et de la communication sur les agriculteurs en Afrique. Elle a effectué son doctorat à l'École des Mines ParisTech.



Hakan Özyilmaz
UC, Santa Barbara
Finance
FIT IN Initiative

Hakan Özyilmaz a obtenu son doctorat à

l'Université de Californie, Santa Barbara. Ses recherches portent sur les finances des ménages, l'économie comportementale et l'économie expérimentale. Il conçoit des expériences de laboratoire pour étudier la rationalité limitée dans le but de contribuer à l'élaboration de politiques publiques et de modèles économiques.



Cyrille Combettes
Georgia Tech
Mathématiques
de la Décision et
Statistique

Cyrille Combettes a obtenu un doctorat en

apprentissage automatique à Georgia Tech, où il a travaillé au développement d'algorithmes d'optimisation sous contrainte. Avant cela, il a obtenu un master en mathématiques appliquées de l'École Centrale Paris et un Master d'analyse des affaires au MIT.



Antonio Silveti-Falls
Université de
Caen Normandie
Mathématiques
de la Décision et
Statistique

Antonio (Tony) Silveti-Falls est un mathématicien qui étudie l'optimisation non lisse et ses applications à l'apprentissage automatique et, en particulier, à la théorie de l'apprentissage profond. Il a obtenu son doctorat en mathématiques à l'Université de Caen Normandie.

Visiting professors



Charles Brendon
Queen's College,
Cambridge
Macroéconomie
/ Économie
publique



Tatyana Deryugina
Gies College of
Business University
of Illinois
Organisation
industrielle
David



Martimort
EHES
Économie
théorique



Julian Reif
Gies College
of Business -
University of Illinois
Organisation
industrielle



Étudiants en doctorat

Lin Fang

Guillem Foucault
Llopart

Javier Gonzalez
Morin

Pascal Heid

Pablo Mileni Munari

Emil Tobias
Mortensen

Juan Pal

Valentina Reig

Giovanni Rizzi

Xin Zhang

Yanyan Zhang

Hanlin Zhao

Économie de la santé : innovations et coûts





P10-11

Lancement du centre de santé TSE
Pierre Dubois

P12-13

Maladies intergénérationnelles
Catarina Goulao

P14-15

Mathématiques et santé
Sébastien Gadat

P16-19

Interview
Alexandre Mérieux

P20-21

Pollution de l'air en Chine
Henrik Andersson

P22-23

Comment rendre les médicaments plus accessibles ?
Pierre Dubois, Yassine Lefouili et Stéphane Straub

P24-27

Interview
Philippe Lamoureux

P28-29

La santé et le financement de l'innovation
Pierre Dubois

Santé et bien commun

La crise du Covid-19 a focalisé l'attention sur les difficultés immédiates posées par l'épidémie. Mais de nombreux autres défis sanitaires complexes, souvent interconnectés, font rage en arrière-plan. Parmi ceux-ci, les systèmes de soins de santé modernes doivent faire face à une multitude de problèmes découlant de nouveaux phénomènes tels que la numérisation, l'obésité, d'autres épidémies, la pollution, la résistance aux antibiotiques, l'évolution démographique et les possibilités offertes par les technologies innovantes.

Pierre Dubois
Directeur, Centre santé de TSE

“Les économistes ont un rôle crucial à jouer pour trouver des moyens de réduire les inefficacités dans un environnement réglementaire complexe où les prestataires privés et publics interagissent avec différents intermédiaires.”

Si les médecins, les concepteurs de vaccins et les épidémiologistes ont naturellement été les premiers à intervenir dans la crise actuelle, l'expertise économique sera essentielle pour gérer les coûts, inciter les entreprises et aider les gouvernements à financer la recherche médicale le plus efficacement possible. La pandémie a également suscité des inquiétudes quant à la durabilité de nos systèmes de soins de santé et de nos chaînes d'approvisionnement. Là encore, les économistes ont un rôle crucial à jouer pour trouver des moyens de réduire les inefficacités dans un environnement réglementaire complexe où les prestataires privés et publics interagissent avec différents intermédiaires, régulateurs et assureurs publics ou privés.

Avec l'ouverture du nouveau centre de santé en 2021, TSE étend radicalement son empreinte dans ce domaine. Depuis plus d'une décennie, les chercheurs de TSE se concentrent sur des sujets liés à la santé, notamment l'innovation médicale, le vieillissement, la réglementation pharmaceutique, l'alimentation et la nutrition. En combinant cette expertise avec le soutien financier et les connaissances de partenaires privés et publics, le centre vise à encourager les collaborations entre économistes et un large éventail de disciplines telles que l'épidémiologie, la médecine, la psychologie et la biologie. Leurs recherches aideront

les organisations publiques et privées à s'attaquer aux problèmes de santé et à améliorer la qualité et l'accès aux soins dans le monde entier.

Aujourd'hui, plus de 20 chercheurs de TSE-IAST s'intéressent à la recherche dans le domaine de la santé. Dirigé par Philippe De Donder, Jean-Marie Lozachmeur, Céline Bonnet, Nour Meddahi et moi-même, le Centre se concentrera sur cinq domaines de recherche principaux : Industrie pharmaceutique et réglementation ; Innovation dans le domaine de la santé ; Soins de santé publics, soins de longue durée et vieillissement ; Alimentation et comportement sain ; et Économie des pandémies.

Comme en témoignent les recherches présentées dans ce numéro, l'ampleur et la portée des défis modernes en matière de santé est impressionnante. Mais les économistes de la santé de TSE sont enthousiastes à l'idée de pouvoir mettre leurs compétences et leurs connaissances au service du bien commun. Et nous avons été ravis de l'engagement immédiat de nos partenaires et de la communauté internationale des chercheurs dans les activités du Centre, y compris nos premiers ateliers scientifiques sur "L'économie des antibiotiques" et "L'avenir des chaînes d'approvisionnement alimentaire".

Pierre Dubois
Director, Centre santé de TSE



"L'avenir des soins de santé est porteur de nombreuses promesses. Pourtant, nos sociétés ne récolteront les fruits de la santé numérique, de l'intelligence artificielle et de la génétique que si elles parviennent à un juste équilibre. Il faudra pour cela trouver un équilibre entre les traitements innovants mais coûteux et l'accessibilité financière des soins de santé, mais aussi entre l'impératif d'innovation et l'accès équitable aux médicaments et aux soins de santé dans les classes sociales, les régions et les pays.

Il appartient aux spécialistes de la santé, au sein et en dehors du milieu universitaire, de contribuer à inventer une réglementation intelligente. TSE est bien placée pour contribuer à cette entreprise passionnante, grâce à sa tradition d'excellence en matière d'organisation industrielle, d'économie de l'innovation, de réglementation et de finances publiques. Sa culture bien établie d'interaction avec les experts de l'industrie et les décideurs publics garantit que la rigueur de sa recherche est à la hauteur de sa pertinence pour les débats politiques. Notre institution sœur, l'Institut pluridisciplinaire d'études avancées de Toulouse, apporte l'angle plus large des sciences sociales et jette un éclairage nouveau et pertinent sur les défis sociétaux liés aux compromis en matière de santé. Je suis impatient de faire partie de cette aventure intellectuelle !"

Jean Tirole
Président d'honneur de TSE
Lauréat 2014 du Prix Nobel

Les normes sociales peuvent-elles améliorer la santé des enfants ?

Catarina Goulão
Chercheur,
INRAE - TSE

L'épidémie la plus meurtrière au monde n'est pas celle liée au Covid-19. Aujourd'hui, les maladies chroniques non transmissibles (MNT) - notamment les maladies cardiovasculaires et respiratoires, les cancers et le diabète - sont responsables de plus de 70 % des décès dans le monde. Toutefois, l'OMS estime que 80 % des décès prématurés dus aux MNT sont évitables. Bien qu'elles ne soient pas biologiquement infectieuses, les MNT peuvent se propager en raison de la transmission sociale de comportements nocifs pour la santé. Des recherches récentes sur l'épigénétique suggèrent que les facteurs de risque des MNT - tels que la consommation de malbouffe, le tabagisme et la sédentarité - peuvent affecter la santé des générations suivantes.

Dans une étude de 2014 publiée dans *Journal of Public Economic Theory*, Catarina et Agustín proposaient un modèle économique permettant de comprendre comment de telles épidémies se propagent à travers les générations. Dans leur cadre théorique, les choix de consommation des adultes ont un impact sur leur capital santé à un âge avancé, qui est en partie hérité par leur progéniture et affecte la probabilité de cette dernière de développer une MNT. Comme ils ne prennent pas en compte le coût

L'augmentation de l'espérance de vie nous pousse à espérer être au moins en aussi bonne santé que nos parents. Dans un nouveau document de travail rédigé avec Agustín Pérez-Barahona (THEMA, CY Cergy Paris Université & Ecole Polytechnique), Catarina Goulão, économiste à la TSE examine l'interaction entre cette norme sociale répandue et les conséquences de nos modes de vie. Son analyse suggère que les décideurs politiques pourraient tirer parti d'une telle dynamique pour protéger les générations futures.

“Les normes sociales incitent les ménages à investir davantage dans la santé, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de capital santé et à une moindre consommation”

total de leur comportement sur la génération suivante, les parents choisissent des conditions de santé moins bonnes et des activités moins saines que ce qui serait socialement optimal.

Malgré les grandes menaces sanitaires passées et présentes, l'espérance de vie n'a cessé d'augmenter au cours des deux derniers siècles. Les individus vivent à la fois plus longtemps et en meilleure santé. Dans leur dernier document de travail, Catarina et Agustín s'appuient sur leur modèle de 2014 pour examiner comment les normes sociales pourraient affecter la dynamique intergénérationnelle d'une épidémie de MNT. Dans ce contexte, les descendants comparent leur propre capital santé à celui de leurs parents. De manière cruciale, ils sont influencés par une norme sociale qui les amène à s'attendre à être au moins en aussi bonne santé que la génération précédente. Bien qu'elle impose un coût à l'individu, la force de cette norme héritée encourage les ménages à faire des choix plus sains. Les avantages se répercutent en cascade sur les générations suivantes.

En renforçant le capital santé et en réduisant la probabilité de contracter une MNT, la présence de normes sociales fortes peut

contrebalancer les effets des choix négatifs des parents. Si d'autres ajustements sont nécessaires, les recherches de Catarina suggèrent de recourir à des taxes sur les activités néfastes, obligeant ainsi les ménages à prendre en compte l'impact de leurs choix individuels sur le bien-être des générations futures. "Les normes sociales incitent les ménages à investir davantage dans la santé, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de capital santé et à une moindre consommation", écrit-elle. "Les choix individuels se rapprochent alors de l'allocation optimale, et il suffit d'un niveau plus faible de taxe correctrice pour que les individus internalisent l'externalité intergénérationnelle." Les recettes fiscales qui en résultent peuvent être utilisées pour subventionner des activités bonnes pour la santé.

Le dernier document de travail de Catarina souligne l'importance de prendre en compte l'interaction entre les taxes sur le "péché" et les normes sociales liées à la santé. Le potentiel des normes sociales à agir comme un levier pour améliorer l'efficacité des politiques fiscales est particulièrement important, étant donné que les taxes ont tendance à être régressives. Comme Catarina et son collègue de TSE Helmuth Crémer l'observent dans leur article de 2016 ('Earmarking and the

80,7

L'espérance de vie moyenne dans l'OCDE était de 80,7 ans en 2017, soit 10 ans de plus qu'en 1970.

Les individus vivent également plus longtemps en meilleure santé : en 2019, une personne moyenne devait vivre cinq années de plus en bonne santé qu'en 2000.

political support of fat taxes', *Journal of Health Economics*), les produits négatifs tels que la malbouffe et les cigarettes ont tendance à être consommés de manière disproportionnée par les personnes à faible revenu.

Les normes sociales peuvent aider une économie à échapper au piège du capital santé, selon le modèle de Catarina. Mais des normes sociales fortes peuvent ne pas être nécessaires si les soins de santé et la technologie médicale sont suffisamment avancés, augmentant le niveau de capital santé au-dessus duquel les individus ont une forte probabilité de développer une MNT. "Cet effet n'est pas exclusif aux MNT", note-t-elle. "En 2020, et en l'absence de technologie médicale pour faire face au virus Covid-19, les nations du monde entier ont été contraintes d'imposer un niveau extrême de norme sociale et d'imposer des confinements et des couvre-feux afin de minimiser les interactions sociales". Bien qu'une analyse détaillée soit encore nécessaire, les pays dans lesquels le dépistage était disponible et où des personnes infectées ont été identifiées ont moins eu recours à ces mesures, même si des règles strictes d'interaction sociale ont été imposées, comme l'utilisation de masques ou une distance physique minimale."

Les mathématiques au service de la lutte contre le cancer

Comment les mathématiques peuvent-elles améliorer notre compréhension du cancer et aider les médecins à traiter les patients ? Sébastien Gadat, professeur de mathématiques à TSE, s'est associé à une équipe toulousaine de biologistes, de chercheurs médicaux et d'informaticiens pour étudier les moyens de renforcer les défenses de notre système immunitaire.

Comment la recherche en mathématiques interagit-elle avec le monde réel ?

En 2021, nous pouvons collecter des données sur à peu près n'importe quoi, mais l'objectif est de comprendre un phénomène observé, de décider et de prévoir. L'apport des mathématiques est d'analyser l'évolution des phénomènes, de les simplifier au maximum, et éventuellement de les simuler à l'aide d'outils informatiques. Les mathématiques disposent d'un ensemble extrêmement diversifié d'outils pour traiter les problèmes du monde réel. Il n'y a pas que l'analyse, la géométrie et l'algèbre : Il existe toute une série de champs disciplinaires au sein de chacun de ces domaines. Par exemple, les équations différentielles nous permettent de décrire l'évolution de certaines quantités dans le temps, et les probabilités statistiques nous permettent de comprendre le hasard et de décrire les processus aléatoires.

Aux yeux d'un mathématicien, à quoi ressemble la lutte d'un patient contre le cancer ?

En substance, le problème est extrêmement simple. Il y a de grands amas de cellules cancéreuses qui se développent et se cachent dans tout le corps. De l'autre côté, le

système immunitaire dispose de petites cellules tueuses cytotoxiques qui peuvent attaquer et détruire certaines cellules cancéreuses. L'immunothérapie tente de stimuler ces mécanismes immunitaires. Ces thérapies sont moins traumatisantes que la chirurgie ou la chimiothérapie, puisque c'est le corps lui-même qui interagit avec son cancer. Toutes les cellules se divisent - même les cellules tumorales, malheureusement - et cette division se produit à des moments aléatoires. Nous pouvons décrire ce processus de division à l'aide de lois exponentielles, qui nous indiquent la probabilité qu'une division se produise après un temps donné, disons 10 minutes. Le mathématicien doit également comprendre la géométrie de la croissance d'un amas de tumeurs, qui est grossièrement

“Ce travail a été inspiré par des modèles mathématiques qui décrivent comment les colonies de fourmis convergent rapidement vers un lieu d'intérêt une fois qu'il a été trouvé”

Sébastien Gadat
Mathématicien, TSE - UTIC

“Mathématiquement, nous avons constaté que ce qui favorise véritablement le succès de l'immunothérapie, c'est l'augmentation du nombre de rencontres entre les cellules tueuses et la tumeur. C'est beaucoup plus important que de stimuler le système immunitaire lui-même”

sphérique avec un noyau inerte et une couche externe qui peut se nourrir et croître.

En particulier, le mathématicien doit comprendre les mouvements aléatoires des cellules tueuses. Ces trajectoires ont des propriétés mathématiques qui sont radicalement différentes en 3D qu'en 2D, avec beaucoup plus de possibilités de mouvement. Une fois qu'une cellule tueuse a rencontré la tumeur, sa capacité à combattre la tumeur est également aléatoire. Combien de cellules tumorales une cellule tueuse peut-elle détruire ? Quelle est la probabilité de tuer une ou plusieurs cellules cancéreuses ?

Comment le mathématicien procède-t-il alors ?

Pour comprendre l'évolution de ce système simple – des cellules tueuses contre des tumeurs –, nous examinons les données du biologiste et développons un modèle simple aussi proche que possible de la réalité, en isolant les comportements fondamentaux. Nous nous appuyons alors sur des outils mathématiques qui peuvent être utilisés dans de nombreux domaines – météo, médecine, économie, physique, étude du trafic – et évidemment l'intelligence artificielle.

Au terme de l'étude mathématique, nous disposons d'un modèle de la croissance de la tumeur, d'un modèle du mouvement de chacune des cellules tueuses dans le corps, et d'un modèle de l'interaction entre la cellule tueuse et la tumeur. Il y a eu beaucoup de dialogues entre les biologistes pour estimer tous les paramètres et les informaticiens pour obtenir des simulations convaincantes. Grâce à des méthodes exploitant la loi des grands nombres, nous avons ensuite pu calculer les probabilités de succès thérapeutique.

Quels ont été vos principaux résultats ?

Grâce à un test statistique, nous avons découvert qu'il existait en fait deux sous-populations de cellules tueuses, certaines tuant moins que d'autres. Cette découverte a ensuite été confirmée par les biologistes. Nous avons même été capables d'identifier les proportions de chaque catégorie.

Mathématiquement, nous avons découvert que ce qui contribue véritablement au succès de l'immunothérapie c'est l'augmentation du nombre de rencontres entre les cellules tueuses et la tumeur. C'est beaucoup plus important que de stimuler le système immunitaire lui-même. Les cellules tueuses très

mobiles sont plus efficaces que les cellules tueuses agressives ayant un taux d'élimination élevé.

Dans quelles directions les recherches futures iront-elles ?

A la fin de l'étude, de nouvelles questions sont apparues. Une fois qu'une cellule tueuse a trouvé la tumeur, si elle était capable de diriger les autres cellules tueuses, cela ne permettrait-il pas d'améliorer le traitement ? La chimiotaxie permet aux cellules de laisser des traces chimiques aux autres cellules, et les biologistes tentent d'utiliser ce processus pour améliorer les immunothérapies. Ce travail a été inspiré par des modèles mathématiques qui décrivent comment les colonies de fourmis convergent rapidement vers un lieu d'intérêt une fois qu'il a été trouvé. Une fois que nous savons où il y a du bon fromage, nous sommes attirés par son odeur !

⊕ POUR EN SAVOIR PLUS
La présentation de Sébastien "Mathématiques contre le cancer" à la récente Fête de la Science à Toulouse est disponible sur Youtube. Pour en savoir plus sur ses recherches en matière de statistiques appliquées et de probabilités, voir www.tse-fr.eu.

A professional portrait of Alexandre Mérieux, a middle-aged man with dark hair, wearing a dark blue suit, white shirt, and dark tie. He is looking slightly to the right of the camera with a neutral expression. The background is a plain, light-colored wall.

"Le diagnostic
reste un outil essentiel
pour lutter contre le
Covid-19"

Alexandre Mérieux
PDG de bioMérieux

“La pandémie a accéléré l’une des grandes tendances de fond du diagnostic *in vitro*, la décentralisation des tests au plus près des patients”

Depuis des décennies, bioMérieux s’est imposé comme un leader mondial dans le domaine du diagnostic *in vitro*. L’entreprise française fournit des solutions de diagnostic pour améliorer les soins de santé dans le monde. TSE et bioMérieux ont récemment uni leurs forces par le biais du centre santé de TSE, lancé l’année dernière, avec l’objectif de développer et d’utiliser de nouveaux outils pour aborder les questions de réglementation et d’organisation des soins de santé et de l’innovation. Les deux institutions ont également annoncé récemment leur participation au projet ARPEGE, qui vise à lutter contre la résistance aux antibiotiques. Pour discuter de ces partenariats, ainsi que de la pandémie et de son impact sur l’industrie de la santé, Alexandre Mérieux, PDG de bioMérieux, a répondu aux questions de TSE Mag.

Quels sont les défis actuels du groupe bioMérieux ?

La pandémie de COVID-19 a révélé le rôle essentiel du diagnostic pour les systèmes de santé et la valeur qu’il apporte dans la mise en œuvre de politiques sanitaires adaptées, d’une prise en charge optimisée des patients ou en matière de surveillance épidémiologique. Cette émergence infectieuse a également mis en lumière la nécessité de développer très vite des tests rapides et fiables, ainsi que des outils d’aide à la décision exploitant les données scientifiques et cliniques.

En ce sens, le premier défi est celui de l’innovation dans le domaine du diagnostic afin de répondre à ces enjeux sur les grands sujets de santé

publique que nous abordons, tels que la lutte contre l’antibiorésistance.

Quels sont les effets de la crise du Covid-19 sur votre groupe ?

La pandémie a fortement mobilisé les acteurs de la santé et a suscité un engagement remarquable des collaborateurs qui ont travaillé sans relâche dans un esprit de collaboration exemplaire pour répondre à l’urgence médicale. Nous avons développé, en seulement quelques mois, quatre tests de biologie moléculaire complémentaires et deux tests sérologiques. Je dirais que nous nous sommes sentis utiles, engagés et nous avons pu faire preuve d’agilité. Le diagnostic médical a montré toute son importance dans le continuum de soin.



Les bonnes performances du groupe dans ce contexte extraordinaire nous ont permis de venir en aide aux plus démunis en renforçant nos actions de philanthropie et en créant un fonds de dotation.

Comment vont évoluer les tests de dépistage du Covid-19 ?

La situation est encore difficile dans de nombreux pays et le diagnostic reste un élément clé de la lutte contre la pandémie. A terme, le Covid-19 continuera d'être surveillé et fera partie des virus détectés dans nos panels respiratoires. Le triptyque du continuum de soin prévention-diagnostic-traitement sera capital. Le diagnostic sera utile dans la stratégie vaccinale pour suivre l'immunité des personnes vaccinées dans la durée et décider de stratégies de rappels vaccinaux à plus ou moins long terme.

Par ailleurs, la vaccination de masse n'a pas encore été étendue à toutes les populations du monde. Dans certains pays, le diagnostic reste l'outil

principal de lutte contre la pandémie. Notre rôle en tant qu'acteur mondial du diagnostic *in vitro* est de favoriser l'accès à ces innovations diagnostiques dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

D'autre part, nous restons en veille permanente quant à l'émergence et l'évolution de variants. Nous avons lancé en 2021 un outil d'aide à l'analyse du séquençage des échantillons patients positifs et nous restons prêts à adapter nos tests pour qu'ils continuent de répondre aux besoins des médecins et des biologistes.

Comment analysez-vous les tendances actuelles du secteur du diagnostic ?

La pandémie a accéléré l'une des grandes tendances de fond du diagnostic *in vitro*, la décentralisation des tests au plus près des patients : chez des professionnels de santé de proximité (médecins de ville, pharmaciens, infirmiers...), dans des lieux publics, voire directement au domicile.

Être au plus près des patients, c'est aussi prendre en compte leurs besoins pour développer avec eux nos solutions de demain. C'est pourquoi nous nouons des relations de plus en plus étroites avec les associations de patients.

Quelles futures innovations envisagez-vous pour votre industrie ?

Le rôle joué par les données de santé va prendre un essor considérable dans les années à venir. En ce qui

“On se dirige vers une médecine personnalisée où le rôle du diagnostic sera central, à la fois pour l'identification rapide des pathogènes et la caractérisation de la réponse de l'hôte à l'infection”

“Notre ambition commune avec TSE est de concevoir des éléments de réflexion novateurs sur les questions économiques dans le domaine de la santé et de rendre ces résultats accessibles au public”

concerne le diagnostic, les données sont de plus en plus nombreuses et complexes. Elles sont aussi source d'informations complémentaires pour aller vers un diagnostic « augmenté » et ainsi améliorer la prise en charge des patients.

Les technologies évoluent vers plus de rapidité, d'automatisation et d'intégration. Cela permettra au personnel de laboratoire de mieux se focaliser sur les activités à forte valeur ajoutée. L'informatisation des données de santé du patient va favoriser la fluidité dans la gestion de son parcours de soin.

Le rôle du diagnostic va dépasser de plus en plus le cadre du laboratoire *stricto sensu*, en se rapprochant des médecins et des patients. Dans le domaine des maladies infectieuses, on se dirige vers une médecine personnalisée où le rôle du diagnostic sera central, à la fois pour l'identification rapide des pathogènes et la caractérisation de la réponse de l'hôte à l'infection.

“Nous restons en veille permanente quant à l'émergence et l'évolution de nouveaux variants”

Par ailleurs, il faudra aussi arriver à éradiquer des maladies qui restent encore beaucoup trop répandues comme le paludisme et la tuberculose, pour lesquelles l'accès au diagnostic précoce et aux traitements sont clés.

Qu'attendez-vous de ce nouveau partenariat avec TSE ?

TSE a lancé, avec le soutien de bioMérieux, une initiative de recherche sur l'économie de la santé et les technologies de diagnostic. Notre ambition commune est de concevoir des éléments de réflexion novateurs sur les questions économiques dans le domaine de

la santé et de rendre ces résultats accessibles au public. D'une durée initiale de 3 ans, l'initiative sera centrée sur l'antibiorésistance et sur l'évaluation économique de l'innovation diagnostique.

Quels seraient vos conseils à un étudiant de TSE ?

Vous avez la chance de faire partie d'une école de renommée internationale, avec en son sein des laboratoires de recherche d'excellence. Je vous dirais d'en profiter à fond, d'être curieux, de vous ouvrir à des champs de compétence et des approches diverses et variées, de travailler en mode collaboratif pour trouver votre voie, votre projet en vous faisant plaisir et en servant l'intérêt général.

⊕ **POUR EN SAVOIR PLUS**
www.biomerieux.fr
www.tse-fr.eu/fr/centre-santé

Combien sommes-nous prêts à payer pour un air pur ?

Avec un bilan mondial de plus de 7 millions de morts chaque année, la pollution atmosphérique est presque aussi mortelle que le tabagisme ou la malbouffe. Mais sauver des vies ne sera pas sans coût. Rédigée avec Yana Jin (William & Mary) et Shiqiu Zhang (Université de Pékin), une nouvelle étude, réalisée par Henrik Andersson de TSE, vise à guider les décideurs politiques dans l'allocation des ressources en mesurant les préférences des individus dans les rues très polluées de Pékin, qui évoluent rapidement.

Henrik Andersson
Professeur Associé
en Économie
TSE - UT1C

Pourquoi la Chine est-elle un champ de bataille essentiel dans la lutte contre la pollution atmosphérique ?

La plupart des maladies et décès causés par l'environnement surviennent dans les mégapoles des économies émergentes très peuplées, dont Pékin est un exemple frappant. Ces dernières années, la Chine a mis en œuvre des politiques de grande envergure, souvent coûteuses, pour lutter contre la pollution atmosphérique. Cependant, l'analyse des impacts réglementaires a rarement été utilisée pour évaluer les politiques environnementales en Chine et dans d'autres pays en développement. Une telle approche est nécessaire de toute urgence pour garantir une allocation efficace des ressources. En raison de son

étendue, et en tant qu'exemple pour les autres, les politiques de la Chine peuvent également avoir un impact mondial, notamment en affectant les perspectives d'atténuation du réchauffement climatique.

Comment pouvons-nous mesurer l'impact des politiques publiques sur notre santé ?

L'analyse coûts-bénéfices a besoin d'une métrique commune, et c'est généralement l'argent. Il n'existe pas de prix facilement disponible pour les avantages pour la santé, mais ceux-ci peuvent être évalués en estimant les préférences de la population concernée. La mesure appropriée est la volonté de payer d'un individu (VDP), obtenue en utilisant les choix des individus sur les marchés ou

les réponses aux enquêtes sur des scénarios hypothétiques. La valeur monétaire de la prévention d'un décès prématuré est généralement appelée valeur d'une vie statistique (VVS), tandis que l'équivalent pour un résultat sanitaire non fatal peut être appelé valeur d'une maladie statistique (VSI).

Quels étaient les objectifs de votre étude ?

L'un de nos principaux objectifs était d'obtenir les préférences individuelles concernant la réduction des risques sanitaires liés à la pollution atmosphérique à Pékin. La majorité des études sur la monétisation des préférences en matière de santé ont été menées dans des pays développés, où les problèmes

“Depuis que l'indice de la qualité de l'air en temps réel est devenu disponible en 2013, de nombreux citoyens chinois ont adopté des mesures d'autoprotection telles que des masques filtrant les particules et des purificateurs d'air domestiques”

environnementaux sont souvent moins graves. En outre, il est peu probable que les résultats empiriques existants reflètent fidèlement les préférences des individus en Chine aujourd'hui. La pollution et les niveaux de revenus en Chine ont changé en raison du développement rapide, et la sensibilisation du public aux risques de pollution a augmenté.

Un deuxième objectif était d'examiner si les préférences dépendent du type de maladie (accident vasculaire cérébral, maladie cardiaque ou pulmonaire). Cette question est d'une grande importance pour la recherche et les politiques publiques, car si les préférences diffèrent, cela indiquerait que la VVS et la VSI devraient être différenciées en fonction du type de maladie.

Notre troisième objectif était d'étudier l'impact de l'autoprotection sur les attitudes du public. Depuis que l'indice de qualité de l'air en temps

“À mesure que la population devient plus riche et plus consciente de la pollution, nous pouvons nous attendre à une augmentation de l'autoprotection et de la demande de politiques de santé publique”

réel est devenu disponible en 2013, de nombreux citoyens chinois ont adopté des mesures d'autoprotection telles que des masques filtrant les particules et des purificateurs d'air domestiques. Nous estimons cette autoprotection latente et examinons son effet sur les préférences individuelles pour les programmes publics.

Quel est votre message aux décideurs politiques ?

Notre analyse empirique utilise des expériences de choix pour examiner la VDP pour les mesures publiques visant à améliorer la qualité de l'air à Pékin. Comme prévu, les personnes interrogées préfèrent les programmes qui ont un effet plus tôt que plus tard, qui préviennent plus de maladies et/ou de décès et qui leur coûtent moins cher. Plus important encore, nous obtenons des preuves solides que les préférences ne varient pas en fonction du type de maladie. Cela suggère que les décideurs de Pékin devraient utiliser les mêmes valeurs (VVS et VSI) pour les différentes maladies.

Nous constatons également que le revenu, l'éducation, le sexe et d'autres facteurs liés à la vulnérabilité au risque sont de bons prédicteurs de l'autoprotection, et que les personnes interrogées qui s'engagent davantage dans l'autoprotection ont des préférences plus fortes pour l'intervention publique. Comme les gens deviennent plus riches et plus conscients de la pollution, nous pouvons donc nous attendre à une

7,2 millions

On estime que **7,2 millions** de décès prématurés en 2017 étaient dus à des facteurs environnementaux, dont **3,4 millions** à la pollution par les particules fines (PM2,5) et l'ozone. 92 % de l'ensemble des décès liés à la pollution surviennent dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire.

augmentation de l'autoprotection et de la demande de politiques de santé publique.

Nos résultats suggèrent une volonté de payer plus élevée (1,58 million de dollars pour la VSL ; 0,23 million de dollars pour la VSI) que les estimations précédentes en Chine et dans d'autres pays en développement, mais toujours bien moins que celles des pays développés. Cela implique que la VVS et la VSI sont susceptibles d'augmenter rapidement dans les sociétés à forte croissance économique et à forte pollution, ce qui renforce le rôle des politiques de lutte contre la pollution et de santé publique.

Notre approche et nos estimations peuvent soutenir l'analyse de l'impact de la réglementation au-delà de la Chine, dans les pays émergents comme dans les pays développés. Il sera essentiel de comprendre si les préférences dépendent du type de maladie, et comment l'autoprotection influence les préférences en matière d'intervention publique, pour protéger tous les citoyens de la pollution atmosphérique.

⊕ POUR EN SAVOIR PLUS

"Les préférences en matière de réduction des risques sanitaires liés à la pollution atmosphérique dépendent-elles du type de maladie ?" a récemment été publié dans le *Journal of Environmental Economics and Management*. Pour d'autres recherches d'Henrik sur l'évaluation des risques sanitaires, voir www.tse-fr.eu

Comment rendre les médicaments plus accessibles ?

Yassine Lefouili

Directeur des Partenariats TSE
Professeur d'économie TSE - UT1C

Les patients des pays défavorisés sont souvent confrontés à la flambée des prix des médicaments essentiels, même en l'absence de protection par brevet. Yassine Lefouili discute de ses derniers travaux de recherche, coécrits avec ses collègues de TSE, Pierre Dubois et Stéphane Straub, qui suggèrent que l'achat centralisé par le secteur public peut réduire considérablement les prix des produits pharmaceutiques pour ceux qui en ont besoin.

Dans quelle mesure les prix des médicaments varient-ils dans le monde ?

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les prix des médicaments essentiels, tels que les traitements contre le cancer, les antirétroviraux et les antibiotiques, varient considérablement, les prix locaux étant parfois plusieurs fois supérieurs au niveau de référence international le plus bas pour les équivalents génériques. Par exemple, parmi un groupe de neuf molécules communes achetées par les pays inclus dans notre analyse, le prix moyen entre les pays varie d'un facteur 16. Même au sein des pays, les données montrent des variations allant jusqu'à 300 % selon les canaux d'approvisionnement. Les prix élevés

épuisent les budgets de santé publique et génèrent des lacunes en matière d'accès, en particulier pour les plus démunis.

Comment rendre les produits pharmaceutiques plus abordables ?

Les achats groupés – par lesquels plusieurs acheteurs, qu'il s'agisse d'institutions d'un seul pays ou d'agences sanitaires de plusieurs pays, regroupent leurs achats – sont un mécanisme clé qui a été utilisé pour réduire les prix. Cependant, la recherche économique sur la question de l'accès abordable aux médicaments s'est surtout concentrée sur les brevets. Ces études analysent le compromis entre les coûts potentiels des politiques de brevets restrictives qui entraînent

des prix monopolistiques, excluant de nombreux patients pauvres et non assurés, et les avantages potentiels d'une diffusion plus rapide des nouveaux médicaments sur les marchés où la protection des brevets est plus importante.

Mais les brevets ne peuvent pas expliquer les fortes majorations pratiquées, étant donné que la plupart des médicaments achetés dans les pays en développement sont des génériques. Nos recherches suggèrent que d'autres facteurs – tels que le pouvoir de marché des fournisseurs et la taille des acheteurs, ainsi que le type de mécanisme d'approvisionnement – jouent un rôle crucial dans la détermination des prix locaux, en particulier pour les médicaments non brevetés.

“Parmi un groupe de neuf molécules courantes achetées par les pays inclus dans notre analyse, le prix moyen entre les pays varie d'un facteur 16”

Comment votre étude évalue-t-elle les avantages des achats groupés ?

Nous avons commencé par élaborer un modèle selon lequel plusieurs entreprises offrent des produits différenciés par le biais d'un processus d'approvisionnement centralisé ou décentralisé. Contrairement à d'autres études, nous supposons que les acheteurs publics gagnent en pouvoir de négociation lorsqu'ils se coordonnent. Sous des hypothèses assez générales, nous montrons que l'approvisionnement centralisé conduit à des prix plus bas. Nous avons ensuite analysé les données exhaustives – de 2015 à 2017 – de sept pays en développement : Afrique du Sud, Inde, Philippines, Sénégal, Serbie, Tunisie et Zambie. La validité de nombreuses études existantes est minée par le fait qu'elles

se concentrent sur des ensembles limités de médicaments, ciblant pour la plupart des maladies infectieuses très médiatisées comme le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme. Notre étude, au contraire, porte sur les quantités vendues et les dépenses pour un éventail beaucoup plus large de médicaments, notamment les antibiotiques, les antihypertenseurs et les contraceptifs.

Notre stratégie empirique exploite la grande variation dans la façon dont les médicaments sont achetés dans notre échantillon. Pour les Philippines, la Serbie et l'Afrique du Sud, les canaux d'approvisionnement en médicaments varient même au sein de domaines thérapeutiques spécifiques ; par exemple, certains antirétroviraux contre le VIH sont achetés de manière centralisée, tandis que d'autres achats sont décentralisés. Nous observons également que différents mécanismes d'achat sont utilisés simultanément au sein des molécules. Dans une dernière étape, nous avons estimé le rôle de la concentration des fournisseurs, qui varie considérablement, allant de vendeurs uniques à des environnements hautement concurrentiels.

Quelles sont vos principales conclusions ?

Conformément aux prédictions de notre modèle, notre principale conclusion est que la centralisation des achats permet aux acheteurs publics d'obtenir des prix plus bas. Cependant, nous constatons également que la réduction est plus faible lorsque les fournisseurs ont plus de pouvoir de marché. En effet, cette réduction disparaît lorsque le secteur public est confronté à une forte concentration de fournisseurs pour un produit donné.

Quelles sont les implications de votre recherche ?

Fournir un meilleur accès à moindre coût aux médicaments dans les pays en développement nécessitera une analyse minutieuse de la structure du marché de l'approvisionnement en

“Conformément aux prédictions de notre modèle, notre principale conclusion est que la centralisation des achats permet aux acheteurs publics d'obtenir des prix moins élevés”

médicaments. Nous suggérons que les réductions de prix observées dans nos résultats peuvent être dues à deux mécanismes complémentaires. Tout d'abord, la concentration de la demande peut renforcer le pouvoir de négociation des acheteurs publics, leur permettant d'obtenir des prix plus compétitifs. En outre, les acheteurs centralisés sont susceptibles d'acheter de plus grandes quantités, ce qui leur permet d'obtenir des réductions de prix sur les commandes plus importantes. Ces deux mécanismes sont difficiles à démêler, dans la mesure où ils interviennent simultanément. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier la nature des interactions entre acheteurs et vendeurs sur le marché, et pour séparer leur effet de celui de la taille des transactions.

Nos résultats ont également des implications politiques importantes concernant la concentration de l'offre. Des estimations simples, de forme réduite, de l'impact de l'augmentation de la concurrence du côté de l'offre montrent des augmentations potentielles importantes de la quantité de médicaments que les secteurs publics pourraient acheter pour un budget donné.

⊕ **POUR EN SAVOIR PLUS**
"Pooled procurement of drugs in low and middle income countries"
 a récemment été publié dans
l'European Economic Review.
 Pour plus d'informations sur les
 recherches de Yassine, Pierre et
 Stéphane, voir www.tse-fr.eu



"Les révolutions technologiques qui s'annoncent sont porteuses de formidables espoirs"

Le Leem (Les Entreprises du médicament) est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France. Son directeur général, Philippe Lamoureux, explique que la crise du Covid-19 est un avertissement pour la France et l'Europe sur le manque d'investissements dans la recherche et l'innovation en matière de santé.

Philippe Lamoureux,
directeur général du Leem

Comment se place l'industrie française du médicament face à la pandémie ?

Les entreprises du médicament ont démontré leur résilience et leur potentiel tout au long de la pandémie. Je salue l'engagement de tous les collaborateurs de notre secteur qui se sont impliqués sans relâche, et en toutes circonstances, pour assurer la mise à disposition des traitements auprès des patients.

Notre industrie s'est ainsi distinguée comme l'un des 5 secteurs stratégiques de sortie de crise en France. Pourquoi ? La stabilité des recrutements sur le territoire, le maintien du niveau des exportations et notre forte contribution à la balance commerciale excédentaire de la France, ou encore l'augmentation des investissements (9 milliards d'euros en 2020 soit + 15%), en recherche & développement et dans le tissu industriel. Les entreprises du médicament sont tournées vers l'avenir et offrent des perspectives porteuses d'espoir.

Cependant, la crise sanitaire a mis en évidence le recul de la France en matière de recherche et d'innovation. La France est passée en dix ans du 1^{er} au 4^{ème} rang européen dans plusieurs domaines : production de médicaments, R&D, essais cliniques, fiscalité... La faute notamment à de

trop fortes réglementations et pressions économiques sur les produits de santé matures, qui ont poussé de nombreuses entreprises à délocaliser - les conditions fiscales et réglementaires ne leur permettaient plus de fabriquer leurs médicaments en France.

La solution pour rattraper ce retard est multifactorielle : il est indispensable de renforcer les incitations industrielles en faveur de l'investissement, de simplifier les conditions d'accès au marché, mais aussi de renforcer les coopérations entre recherche publique et recherche privée, et de doter la politique du médicament d'une organisation administrative moderne, simple, agile et mieux coordonnée. Tous les paramètres du système de santé doivent être pensés ensemble. C'est ainsi que la France retrouvera l'attractivité et la compétitivité, dans un cadre concurrentiel international exacerbé.

Il y a enfin un autre enjeu qui est apparu à la conscience des pouvoirs publics au cours de la crise du covid : 80% des matières premières des médicaments consommés en Europe proviennent de Chine et d'Inde ! La réponse à cet enjeu de souveraineté pharmaceutique ne peut être apportée qu'à l'échelle du continent, au sein duquel nous devons mettre en place des modèles économiques

qui permettent d'assumer des coûts plus élevés du travail et des normes environnementales. Mais il faut se garder de la tentation du repli : la dimension « globale » de notre industrie est la condition première du dynamisme de son innovation. Relocaliser sans démondialiser : voilà notre objectif.

Les mesures annoncées en 2021 lors du CSIS « Innovation Santé 2030 » et entérinées dans la LFSS 2022 vont dans ce sens. Les importants investissements en recherche académique et fondamentale, la dynamisation de la recherche clinique et de la politique industrielle, ou encore la transformation radicale des mécanismes d'accès au marché, sont de très bonnes nouvelles. Il est indispensable de prolonger ces réformes et de transformer les atouts de notre pays en avantages compétitifs.

“La crise sanitaire a mis en évidence le recul de la France en matière de recherche et d'innovation. La France est passée en dix ans du 1^{er} au 4^{ème} rang européen dans plusieurs domaines”



Comment l'industrie pharmaceutique a été perçue durant la crise du Covid-19 ?

Cette période a tout particulièrement mis sur le devant de la scène les entreprises du médicament. Elles ont démontré des capacités de réaction, de mobilisation, d'innovation, de prise de risque et de résilience exceptionnelle et nous pouvons en être fiers tant le défi était important. Très rapidement nos laboratoires se sont mis en ordre de marche pour produire de nouveaux vaccins. Aujourd'hui, de nouveaux traitements prometteurs sont mis à la disposition des patients. Ces efforts témoignent de l'exceptionnelle mobilisation de l'ensemble des équipes de recherche et plus largement de l'ensemble des acteurs du secteur. Alors effectivement, le regard sur notre industrie a changé brutalement grâce

“L'un des enjeux de notre secteur est de savoir comment faire face à la vague d'innovations sans précédent qui arrive”

au rôle prépondérant qu'elle a joué dans la lutte contre la pandémie. Des résultats confirmés par l'enquête de réputation menée par le Leem en partenariat avec Ipsos en septembre-octobre dernier. Les indicateurs sont en hausse sur tous les fronts. L'image de la pharma s'est très nettement améliorée auprès du grand public (41% d'image positive en 2021 vs 28% en 2019). Son utilité n'est plus à démontrer pour près de 100% des répondants.

Quelles seront selon vous les tendances majeures du secteur en 2022 ?

La crise du Covid n'est hélas pas encore derrière nous ; la recherche, le développement et la production de vaccins et de traitements efficaces contre ce virus mutant vont continuer à mobiliser les entreprises du médicament cette année.

L'année 2022 va par ailleurs être jalonnée de grandes échéances politiques, qui seront déterminantes pour l'avenir de notre industrie, en particulier pour l'accueil de l'innovation en santé sur notre territoire, la prévention et la gestion des futures pandémies. La Présidence française de

l'Union Européenne pendant le 1er semestre 2022 tout d'abord, sera une opportunité unique pour faire émerger une véritable Union de la santé publique ; je m'en réjouis. C'est bien à l'échelle européenne que doit être abordé le sujet de la souveraineté sanitaire, notamment à travers le renforcement de la politique industrielle de santé et le positionnement stratégique de l'Union. Nous soutenons dans ce cadre la mise en place de l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA).

Le thème de la prévention sera également au cœur des priorités politiques européennes, notamment la lutte contre le cancer, la lutte contre l'antibiorésistance, ou encore la santé mentale des jeunes publics vulnérables. Les révolutions technologiques qui s'annoncent sont porteuses de formidables espoirs.

L'un des enjeux de notre secteur est de savoir comment faire face à la vague d'innovations sans précédent qui arrive : la contraction du budget médicament à laquelle nous assistons depuis une douzaine d'années ne sera plus de mise. Le PLFSS 2023 sera à cet égard décisif.

“Relocaliser sans démondialiser : voilà notre objectif”

Autre tendance majeure : le numérique en santé. L'espace européen des données de santé permettra de mettre en commun une base très riche et utile pour améliorer les diagnostics, tout en instaurant des conditions législatives pour protéger les données et l'anonymat.

Dans le cadre de l'élection présidentielle qui se tiendra en avril en France, le Leem a par ailleurs présenté aux candidats une plateforme de propositions au nom du secteur, structurée autour des quatre objectifs. Premièrement, faire de la France le leader européen du médicament en soutenant massivement la recherche et l'innovation, puis faire de l'industrie pharmaceutique un fer de lance de la réindustrialisation. Faire de l'accès des patients aux traitements une grande priorité nationale et enfin réformer la politique du médicament pour plus de simplicité et d'efficacité.

L'ambition du Leem est de s'assurer que la santé reste au cœur des débats et des priorités politiques du prochain mandat présidentiel. Affaire à suivre donc... En attendant le verdict, les propositions du Leem sont comparées à celles des candidats, toutes recensées au fil de la campagne, dans le comparateur www.lasantecandidate.fr

Comment les cadres réglementaires français et européen pourraient faciliter l'innovation pharmaceutique ?

Comme l'a montré la crise, l'écosystème français est pénalisé par son manque de lisibilité et de visibilité, alors même qu'il s'agit de deux composantes indispensables pour le développement et la mise à

disposition d'innovations en santé. Ce sont des facteurs reconnus de la perte d'attractivité de la France auprès des promoteurs industriels. Il est urgent de simplifier cet écosystème, de le rendre lisible, prévisible et doté de la masse budgétaire appropriée.

Prenons l'exemple des LFSS (loi de financement de la sécurité sociale) qui sont soumises au principe de l'annualité budgétaire. Cette vision à court-terme de la régulation des dépenses de médicaments empêche le régulateur d'anticiper l'arrivée des technologies innovantes et leur impact (potentiellement économisant) sur l'organisation de soins. C'est une aberration. La pluri-annualité budgétaire pourrait être inscrite dans un cadre juridique, avec une prise en compte des besoins prévisionnels de financement des dépenses de médicament sur du plus long terme.

Et il ne s'agit pas que de budget mais également de priorités sanitaires. Nous espérons que la future Agence d'innovation en santé permettra de dessiner une ambition et un pilotage clairs pour la recherche au niveau national.

“Nous devons consolider les mécanismes d'accès précoce et/ou accéléré mis en œuvre ces dernières années et participer activement au déploiement du règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé qui vise à favoriser la coopération entre États membres en matière d'évaluation des données cliniques”

Par ailleurs, il ne faut pas oublier la question de l'accès à l'innovation, qui est fondamental pour les patients. Nous devons consolider les mécanismes d'accès précoce et/ou accéléré mis en œuvre ces dernières années et participer activement au déploiement du règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé qui vise à favoriser la coopération entre États membres en matière d'évaluation des données cliniques (mise en œuvre effective en 2024).

Le Leem est partenaire de TSE depuis 2019, quel rôle peuvent jouer les économistes dans l'industrie pharmaceutique ?

La dépense en médicaments est une dépense par nature très administrée, dans un budget de sécurité sociale qui se doit d'être contraint. Or, la gestion de cette dépense est aujourd'hui purement budgétaire et on a vu les limites de cette approche lors de la crise du covid. Les dépenses de médicaments, qui représentaient 14% des dépenses de l'assurance maladie en 2011, n'en représentent plus que 11% en 2021. On ne questionne jamais l'adéquation entre le budget et les besoins en médicaments de la France.

L'objectif de réduction des déficits sociaux qui a obnubilé la politique de santé ces dernières années a oublié de poser une question qui devient critique aujourd'hui : quel est le bon niveau de financement (j'ai envie de dire d'investissement) pour faire face aux défis de l'innovation, de la relocalisation des médicaments essentiels, du vieillissement de la population et de la chronicisation des maladies ? Les économistes peuvent aider à comprendre les limites d'une logique purement budgétaire et à étayer les besoins de changement par une vision globale du système. Comme je le disais plus haut, la réponse aux problématiques du médicament doit être holistique pour être pertinente.

Au fond, nous attendons d'abord des économistes qu'ils nous aident à nous poser les bonnes questions.



Les médecins face à la preuve scientifique

Pierre Dubois
Directeur, Centre Santé TSE

Pour respecter le serment d'Hippocrate, les médecins doivent prendre des décisions difficiles concernant les prescriptions qui dépendent de leur jugement, de leur expérience subjective et de leurs connaissances médicales. Ces choix ont un impact non seulement sur leurs patients, mais aussi sur les systèmes de santé et les finances nationales. Dans un nouvel article rédigé avec Tuba Tunçel (HEC Montréal), Pierre Dubois, directeur du centre santé de TSE étudie l'impact des nouvelles directives de santé publique sur le comportement des médecins.

Lorsqu'ils prescrivent des traitements, les médecins sont confrontés à des arbitrages coûts-avantages difficiles qui dépendent de leur évaluation de l'efficacité du médicament et de l'état du patient. Des études récentes mettent en évidence l'influence des compétences, des croyances et des préférences des médecins sur ces décisions. Les médecins peuvent également modifier leur comportement en matière de prescription lorsque les revues médicales publient de nouvelles études et que les autorités de santé publique adaptent leurs recommandations. Mais les articles étudiant l'impact des nouvelles informations sur les prescriptions sont rares.

Parmi ces études, Berez et al. (2018) constatent que l'utilisation des cathéters artériels pulmonaires a diminué après la publication de résultats concernant leur inefficacité, mais que l'utilisation de ce dispositif par les médecins plus âgés était influencée par les pratiques de leurs collègues plus jeunes. À la lumière d'informations sur la futilité d'une opération courante du genou, Howard et al. (2017) montrent que les centres de chirurgie appartenant à des médecins ont été plus lents à abandonner cette pratique que les médecins travaillant dans des hôpitaux. Howard et Hockenberry (2019) montrent que les médecins plus âgés ont été plus lents à réagir aux nouveaux résultats concernant l'inutilité de l'épisiotomie de routine.

Pour étudier comment les recommandations de santé publique affectent la prise de décision des médecins, l'article de Pierre et Tuba exploite des données de panel français contenant des prescriptions exhaustives faites par un échantillon représentatif de 386

médecins généralistes à plus de 110 000 patients dépressifs entre 2000 et 2008. Les résultats révèlent une augmentation des pensées suicidaires chez les enfants et adolescents prenant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui ont incité les autorités de santé publique à publier de nouvelles directives en 2004.

Par rapport à d'autres antidépresseurs et à des patients plus âgés, les chercheurs ont constaté que l'avertissement des autorités de santé publique diminuait la probabilité moyenne de prescription de médicaments ISRS aux enfants et aux adolescents. Toutefois, cette estimation ne permet pas de distinguer l'effet de l'avertissement sur les préférences des médecins pour différents types de médicaments. Pour estimer ces préférences, les chercheurs développent un modèle du comportement de prescription des médecins en utilisant leur vaste ensemble de données. Cela leur permet de vérifier non seulement si l'évolution des informations scientifiques affecte les prescriptions

“Ces résultats remettent en question l'interprétation des avertissements et des recommandations sur les médicaments par les médecins et montrent l'hétérogénéité des réactions par rapport à la préférence ex ante des médecins pour les différents traitements possibles”

des médecins, mais aussi si elle affecte les médecins différemment.

Les résultats empiriques suggèrent que la propension des médecins à prescrire différents antidépresseurs varie considérablement et qu'ils réagissent très différemment aux avertissements du gouvernement. De nombreux médecins ont ignoré l'avertissement concernant les ISRS, 62 % d'entre eux continuant à prescrire cet antidépresseur aux enfants et aux adolescents. La prescription d'ISRS aux enfants et aux adolescents a diminué au profit des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN) ou d'autres antidépresseurs. "Un résultat important est que la réduction de la probabilité de prescrire des ISRS à tous les patients était plus importante mais aussi plus hétérogène chez les médecins qui avaient une probabilité plus élevée de prescrire des ISRS avant la mise en garde", explique Pierre. "La grande variété des réponses des médecins suggère que certains d'entre eux ont interprété l'avertissement comme une "bonne" ou une "mauvaise" nouvelle pour des groupes d'âge autres que les enfants et les adolescents."

Que se passerait-il si les prescriptions de médicaments ISRS aux enfants et aux adolescents étaient interdites ? Les chercheurs effectuent une simulation hypothétique pour comparer les effets d'une interdiction et d'un avertissement. De manière peut-être inattendue, l'interdiction pure et simple entraîne un niveau plus faible de substitution vers d'autres antidépresseurs et un niveau plus élevé de substitution vers des médicaments autres que les antidépresseurs. En d'autres termes, après un avertissement, un médecin est plus susceptible de remplacer

“La grande variété des réponses des médecins suggère que certains d'entre eux interprètent un avertissement comme une "bonne" ou une "mauvaise" nouvelle”

un ISRS par un autre antidépresseur. "Ces résultats remettent en question l'interprétation des avertissements et des recommandations concernant les médicaments par les médecins", conclut Pierre, "et montrent comment des réactions hétérogènes peuvent se produire en relation avec la préférence ex ante des médecins pour les différents traitements possibles."

Les recherches de Pierre mettent en évidence la façon dont les médecins peuvent réagir à de nouvelles informations de manière très différente, avec des impacts importants sur les décisions de traitement. "Les comportements de prescription des médecins sont cruciaux pour expliquer leur comportement hétérogène et sont également directement affectés par leurs connaissances scientifiques et leur expérience personnelle avec leurs patients", écrivent les auteurs. "Notre nouvelle approche et nos résultats éclairent la manière d'évaluer l'impact des avertissements médicaux sur les médecins et sur la grande hétérogénéité de leurs réponses."

⊕ **POUR EN SAVOIR PLUS**
"Identifying the effects of scientific information and recommendations on physician" prescribing behavior" a été récemment publié dans le Journal of Health Economics. Pour d'autres recherches de Pierre sur la santé et les produits pharmaceutiques, voir www.tse-fr.eu.

10 ans des programmes éducatifs de TSE

TSE a lancé en 2011 ses premiers programmes d'enseignement et célèbre plus de 10 ans de formations, toujours mieux notées et appréciées par les entreprises et les institutions. Pourtant, à l'origine du projet, ils étaient peu nombreux à y croire et il fallut toute la volonté des pionniers de l'époque pour faire mûrir ce projet hybride, entre la grande école et l'université et le porter à terme. David Alary, Marie-Françoise Calmette et Christine Maurel reviennent sur les débuts de l'enseignement TSE.

**David Alary,
Marie-Françoise Calmette,
Christine Maurel,
Professeurs à TSE**

Comment commencent les programmes de cours TSE ?

Marie-Françoise Calmette : En 2008, je suis élue directrice de la faculté de sciences économiques et le lendemain de l'élection, Bruno Sire vient me voir avec ce projet qu'il avait en tête depuis longtemps de créer une école d'économie tirant profit du rayonnement de notre centre de recherche. Il faut se souvenir qu'à l'époque la recherche de TSE est mondialement reconnue avec des penseurs comme Jean-Jacques Laffont, Jean Tirole ou Jacques Crémer mais notre enseignement, par contre, n'est pas au niveau de cette excellence, ou en tout cas n'est pas perçu comme tel.

David Alary : Bruno Sire venait de l'IAE, qui est plus tard devenu TSM, donc il avait déjà cette vision d'une école intégrée. Pour lui il n'était plus possible d'avoir cette séparation entre des licences d'économie à la faculté et des masters "TSE" que seuls quelques élèves, les plus brillants, arrivaient à décrocher, aux côtés d'étudiants internationaux.

Quelles ont été les discussions structurantes ?

MFC : Le point le plus bloquant fut la sélection des étudiants, souhaitée

"... à la fin de l'audience, Joël Echevarria s'entretenait en catalan avec l'un des membres du jury, j'ai alors su que nous étions sur la bonne voie"

par les professeurs afin d'assurer un niveau à la hauteur de la réputation de l'école, mais découragée par l'Université qui se doit d'être inclusive et ouverte à tous. Je me souviens de discussions tendues sur le sujet et notamment d'une réunion particulièrement difficile, en décembre 2008 débouchant le lendemain sur un accord de compromis : pas de sélection en L1 mais une sélection pour entrer en L3, un système inspiré des grandes écoles qui est resté en vigueur depuis la création de l'école. Restait le problème des élèves ayant obtenu le L1 et L2 mais ne remplissant pas les conditions pour intégrer le L3 de l'école, comment les orienter pour qu'ils continuent leurs études.

David Alary : Je me souviens en 2011, lors du lancement de l'école, que les diplômés des Masters avaient une grande inquiétude d'une dévalorisation de leur diplôme avec l'arrivée de cette nouvelle formule. Il me semble qu'au final ils ont plutôt gagné au change.

MFC : D'autre part le financement de l'école paraissait extrêmement ardu, et conditionnait la mise en place de techniques d'enseignement de pointe. Il était difficile de vendre le projet dans la mesure où celui-ci était unique, non seulement



au niveau régional mais aussi au niveau national. En 2010 l'État lance les candidatures au projet IDEFI - Initiatives d'Excellence en Formations Innovantes, et, coup de chance, notre projet répondait parfaitement aux attentes. C'est l'obtention de ce financement qui a permis à TSE de prendre vie, grâce au travail acharné d'Hélène Billy, secrétaire générale à l'époque, de Christian Gollier, de Jacques Crémer, et de Joël Echevarria. Nous nous sommes tous beaucoup investis. Je me souviens du jour de l'oral, face au jury, à la fin de l'audience, Joël Echevarria s'entretenant en catalan avec l'un des membres du jury, j'ai alors su que nous étions sur la bonne voie. Finalement TSE a terminé premier ex-aequo à l'IDEFI et a remporté 7 millions d'euros de financement, un miracle pour ce projet extrêmement ambitieux.

Christine Maurel : Ce sont ces financements qui nous ont permis d'améliorer l'accompagnement des élèves en particulier dans les formations sélectives en éco-droit et en éco-maths; ces financements ont été utilisés pour changer la manière d'enseigner dans toutes les filières. Nous avons ainsi mis en place des contrôles continus, bien avant que les autres écoles et universités ne s'y mettent; l'objectif est d'encourager

un effort régulier et soutenu des étudiants toute l'année. Ces financements nous ont également permis d'offrir des cours à effectif limité dès la L2, le lancement de l'apprentissage par projet en L3, une innovation pédagogique qui participe à l'employabilité de nos étudiants, le développement de cours interactifs, avec des quizz, et puis bien sûr des enseignements en anglais. Ces dispositifs pédagogiques ont été mis en place grâce au renforcement de l'équipe enseignante. Dès 2011 l'école a aussi proposé à ses étudiants l'opportunité de faire une année de césure avant le M2, en 2013 nous avons rendu obligatoire les stages en M1 et en M2. Nous avons pu à peu pu renforcer l'équipe de soutien administratif afin de proposer de meilleurs services à nos étudiants et à nos alumni.

Que reprenez-vous de cette aventure ?

MFC : Les choses évoluent rapidement dans l'enseignement supérieur et je crois que ce projet n'aurait pas pu voir le jour dix ans plus tôt. Je crois que TSE est une réussite sans précédent en France, non seulement du point de vue de la recherche mais, et c'est vraiment exceptionnel, aussi au niveau de l'enseignement. Allier formation d'excellence et Université était un

défi particulièrement relevé et voir, aujourd'hui, 10 ans après ce que TSE est devenu, me rend extrêmement fier du travail accompli. J'espère que nous avons montré la voie pour de futurs projets similaires de filière d'excellence au sein de l'Université.

CM : C'était un beau challenge et une belle aventure. Je pense que la réussite est au rendez-vous : l'employabilité des diplômés de Master est excellente, les évaluations des enseignements par les étudiants s'améliorent d'année en année dans l'ensemble. Nous avons su garder cet esprit d'innovation : des innovations pédagogiques sont très souvent expérimentées !

Comment imaginez-vous le futur de TSE ?

MFC : Il me semble que nous n'avons pas réussi à totalement résoudre le problème de l'unité de lieux. Nous avons réussi à obtenir de l'Université que toutes les activités de TSE se déroulent à la Manufacture des Tabacs mais celle-ci est vite devenue trop exigüe pour l'institution, et le nouveau bâtiment a permis de loger tous les chercheurs et doctorants de manière très confortable, malheureusement nous avons également perdu cette unité de lieux entre étudiants et chercheurs.

