

# Schering : radiographie d'une société qui affine sa stratégie et se renforce en France...

Gilbert Schorsch\*

A l'instar de Wacker et de Henkel, Schering fait partie du cercle étroit mais respecté des entreprises allemandes d'origine familiale qui ont acquis une présence et une renommée mondiales. Elles partagent les mêmes valeurs de confiance dans leurs équipes et de rigueur dans la fabrication et la commercialisation de leurs produits. A l'ombre des multinationales de la chimie et de la pharmacie, elles continuent à se battre, sans heurt mais avec succès, pour imposer et accroître leurs positions. Nous avons encore eu l'occasion de le vérifier récemment au cours des deux dernières réunions auxquelles Schering avait convié *L'Actualité Chimique*.

Depuis quelques années, Schering s'est résolument tourné vers la pharmacie.

## Les acquis : une stratégie de niches et de croissance rapide qui porte ses fruits

Les bons résultats qui ont été annoncés par le Dr Pohle, pour les neuf premiers mois de l'année 2000, doivent être attribués simultanément à la **bonne sélectivité et à la complémentarité du portefeuille de Schering**. Jugeons-en.

A partir des documents qui nous ont été remis, nous avons résumé les activités de base de Schering dans le *tableau I*. L'examen de ce tableau suggère trois observations intéressantes :

- Dans ses activités traditionnelles, à savoir les maladies graves invalidantes, l'hormonologie et les produits de radio diagnostic, mais aussi dans la dermatologie,

qu'il veut développer d'ici 2000, Schering dispose de produits dont le chiffre d'affaires mondial est impressionnant. L'exemple le plus significatif est donné par le Betaferon® pour la sclérose en plaques dont le chiffre d'affaires des neuf premiers mois de l'année 2000 avoisine 3 milliards de F. Une des clés du succès de ce produit tient dans sa capacité de traiter un spectre de patients plus large que les autres Interferons, grâce à ses indications à la fois au stade précoce de la forme remittente, et dans la forme secondairement progressive de la maladie. Avec une croissance toujours forte, ce produit est l'un des deux produits européens figurant sur la liste des dix plus grands produits issus des biotechnologies.

- Dans chacun des quatre domaines, et malgré le succès assuré des produits actuels, Schering prépare son avenir avec des produits en développement basés sur des concepts innovants. Ainsi, dans le domaine de l'hormonologie, les contraceptifs oraux à base de drospirénone (Jasmine®, dont l'autorisation a été obtenue en Europe) prennent le relais des contraceptifs au gestodène (Phaeva, Meliane, Melodia...). Ils ont l'avantage de diminuer les effets de la rétention d'eau provoqués par les œstrogènes traditionnels.

La FDA vient aussi d'accorder, en septembre dernier, l'autorisation de mise sur le marché de la source de lumière BLU-U™ complétant ainsi le système Levulan PDT pour la thérapie photodynamique du traitement de la kératose actinique, un état précancéreux de la peau.

- Il est intéressant aussi de relever que les domaines thérapeutiques retenus, très interdépendants, se complètent fort judicieusement. Cela se traduira

infailliblement par des compétences très ciblées avec lesquelles les concurrents auront du mal à rivaliser à terme. C'est compréhensible dans le cas de Diane® pour le traitement de l'acné féminine avec action contraceptive. C'est vrai aussi dans les cas de développement des produits de contraste pour imagerie cardiaque qui accompagneront fort à propos le développement des produits pour les ischémies sévères (Betapace®).

Cette stratégie de sélectivité, qui porte déjà ses fruits, va encore s'amplifier compte tenu des **deux acquisitions et cessions récentes** très ciblées évoquées lors de la réunion de novembre :

- acquisition de **Mitsui Pharmaceuticals**, spécialisé dans l'oncologie, les affections cardio-vasculaires et le système nerveux central. Ces domaines thérapeutiques épousent parfaitement la gamme de produits de Schering. Occasion de croiser et d'opérer une optimisation tant technique que géographique des produits qui profitera aux deux partenaires ;

- intégration de **CIS bio international** (ex Oris) du CEA à Saclay et de **Diatide** aux États-Unis qui enrichissent le secteur de la radiopharmacie (*tableau II*) ;

- désengagement et cession en bourse de l'activité inhalation de **Leiras**.

De tels résultats ne peuvent s'obtenir sans la confiance totale des responsables

### Résultat au 3<sup>e</sup> trimestre 2000

- Une forte croissance du CA : + 25 %
- Une croissance du résultat par action : + 30 %
- Croissance forte du produit phare le Betaferon® : + 30 %
- Les États-Unis dopent la croissance du CA : + 39 %

\* E-mail : cgschorsch@aol.com  
NDR : texte remis le 19 février 2001.

dans la recherche. Ils exigent des moyens importants. Près de 4 000 personnes (dont près de 2 000 au niveau central) sur 22 500 personnes (soit 18 % du personnel et 19 % du budget) se consacrent à la R & D chez Schering !

### Le pari : le développement de la radiopharmacie

C'est au cours de la visite du 5 décembre des installations de CIS bio international à Saclay (60 % Schering et 40 % CEA Industrie depuis avril 2000) que le président du directoire de Schering SA, Xavier Guille des Buttes, a fort judicieusement justifié l'intégration de la filiale de CEA Industrie au sein de Schering. Leader mondial du diagnostic *in vivo* (avec 23 % de part de marché devant Nycomed-Amersham, 19 %), leader incontesté dans les domaines traditionnels de l'imagerie médicale (RX, IRM et échographie), Schering était absent de la radiopharmacie. Son challenger Nycomed-Amersham, avec 26 % de ce segment

de marché, devance DuPont. Or, la radiopharmacie constitue, après les RX mais devant l'IRM imagerie de résonance magnétique), le 2<sup>e</sup> marché du diagnostic *in vivo*.

CIS bio international, emploie 600 personnes à Saclay et à Marcoule. Il a réalisé en 1999 un chiffre d'affaires de l'ordre de 150 millions d'euros dont 65 % à l'exportation. Ce chiffre se répartit de la manière suivante :

- médecine nucléaire (diagnostic et thérapie) : 49 %
- radio immunologie et drugscreening : 35 %
- équipement (sources et irradiateurs) et installations de radioprotection : 14 %
- autres : 2 %

Du coup, Schering accède à une technologie dont le coût est élevé pour tout nouvel entrant, compte tenu des problèmes de sécurité dans la fabrication, la logistique et la gestion des déchets. La courte durée de vie des radioéléments utilisés (Tl, Sm, Ga, I...) oblige en effet à concentrer sur 12 à 24 heures le cycle de marquage du traceur, de fabrication et de livraison des molécules ou produits marqués (ligand moléculaire, anticorps,

hormone, particule...).

Alors que les techniques classiques conduisent plutôt à des informations anatomo-morphologiques et structurales, les radiopharmaceutiques fournissent une imagerie organe spécifique voire moléculaire spécifique d'un organe ou d'une maladie. Ils expriment davantage le métabolisme et l'activité fonctionnelle des organes. L'imagerie est basée essentiellement sur la détection de rayons  $\gamma$  par scintigraphie qui livre des images en 2D (par balayage ou caméra à scintillations) ou par tomographie qui accède à des images 3D. Mais c'est la tomographie par émissions de positons qui se développe le plus actuellement grâce à sa fiabilité. Les examens sont soit anatomiques (distribution finale) ou dynamiques, c'est-à-dire cinétiques, en cours d'exploration fonctionnelle des différents organes.

Les rayons  $\gamma$ , comme les rayons X, sont, rappelons-le, des photons comme la lumière ou les ondes radio. De ce fait, ils pénètrent profondément dans la matière mais ils sont peu destructeurs. Pour les applications thérapeutiques, où

Tableau I - Les 4 niches de Schering.

Les domaines prioritaires	CA janvier-septembre 2000 (millions d'euros)	Les produits phares	Les produits en développement
<b>Maladies graves invalidantes</b> • Neurologie Sclérose en plaques Leucémie • Oncologie Prostate • Cardiovasculaire Ischémie sévère	1061	Betaferon® 440 Fludara® 82  Androcur® 79  Betapace® 151	Grain d'Iode 125 encapsulée pour brachythérapie
<b>Hormonologie</b> • Contrôle de la fertilité  • Thérapie hormonale • Acnée féminine	1005	Microgynon® 98 Climara® 83  Triquilar 68  Meliane 75 Diane® 152	Contraceptif oral à la drospirénone (Jasmine®) Contrôle de la fertilité masculine (MENT™)
<b>Diagnostics et radiopharmacie</b> • Produits de contraste (RX, IRM, échographie)	991	Ioparmiron® 269 Magnevist® 214 Ultravist® 185	Produit de contraste en ultrasonographie pour imagerie cardiaque (Imavist™)
<b>Dermatologie</b> Eczéma Kératose actinique	166	Advantan®, Nerisone® Levulan PDT®	BLU-U™ pour thérapie photodynamique

**Tableau II - La radiopharmacie dans les domaines thérapeutiques privilégiés de Schering.**

Domaines thérapeutiques privilégiés de Schering	Orientations stratégiques dans le domaine des RP
Maladies nanodégénératives Oncologie	Imagerie des maladies de Parkinson et d'Alzheimer Thérapie des cancers primaires des os et des métastases osseuses
Cardio-vasculaire	Imagerie par perfusion myocardique Prophylaxie de la resténose Imagerie de la thrombose veineuse profonde Imagerie de l'artériosclérose

il s'agit au contraire d'éliminer des cellules cancéreuses, ce sont des rayonnements particuliers de type  $\alpha$  ou  $\beta$ , de faible pénétration mais fortement destructeurs, qui sont mis en œuvre.

Les radioéléments sont plutôt produits à l'aide de réacteurs nucléaires (radioéléments à vie courte) ou dans des accélérateurs circulaires de particules, les cyclotrons (radioéléments à vie très courte). Saclay dispose de deux cyclotrons - cyclotron I (1980/H<sup>+</sup>) et cyclotron II (1994/H<sup>-</sup>), fonctionnant sous un vide poussé ( $10^{-7}$  mbar) avec une fréquence de 65 MHz.

Deux exemples de la potentialité des radioéléments nous ont été commentés en détail lors de la visite :

- le <sup>18</sup>FDG-Flucis®, le fluorodésoxyglucose, une source de positons utilisable en scintigraphie qui a reçu la 1<sup>re</sup> AMM mondiale (25/11/98) et un agrément pour les collectivités locales (JO du 15/10/99). Simultanément avec l'équipement en scanner des hôpitaux, il devrait permettre de combler rapidement le retard de la France dans ce domaine.

- le Quadramed, un phosphonate de Ca, pour le traitement des douleurs des métastases osseuses, a l'avantage d'émettre simultanément des particules  $\beta$  pour la thérapie et des rayonnements  $\gamma$  pour l'imagerie. Cet exemple illustre clairement la stratégie de 3F (Find→Fight→Follow) que Schering veut mettre en œuvre.

L'opération en cours constitue un pari gagné d'avance. La preuve ? Dès à présent, Schering annonce un investissement de 120 millions de francs pour agrandir le centre de développement et de production européen à Saclay.

Bref, un mariage européen réussi. Une aubaine pour les deux partenaires : la compétence radioéléments dont

Schering était privé, la compétence médicale sera la bienvenue pour CIS bio international au moment de la réorganisation de la filière nucléaire française au sein de Topco (le nouvel ensemble de la filière nucléaire française).

### Le souci : le devenir d'Aventis Crop- Science

Le hasard du calendrier avait voulu que la conférence de presse de Schering se tienne le lendemain de l'annonce de la poursuite du recentrage d'Aventis Crop Science. Président du conseil de surveillance de cette société, le Dr Pohle a bien sûr été interrogé sur cette évolution. Il a répondu aux interrogations pressantes d'une façon claire et convainquante. Les résultats financiers présentés par Schering dénotent une bonne santé financière et indiquent clairement que Schering n'a pas besoin de liquidités dans l'immédiat.

Satisfait des synergies déjà obtenues entre Agrevo et Rhône-Poulenc, Schering considère Aventis Crop-Science davantage comme une participation financière que comme une compétence clef de son activité actuelle. Dans ces conditions, le Dr Pohle s'est déclaré assez flexible, mais il a clairement indiqué qu'une mise en bourse via une IPO (initial public offering) ne lui paraissait ni souhaitable, ni possible :

- ni souhaitable car les sociétés agrochimiques ne sont pas assez valorisées et la valorisation d'Aventis Crop-Science ne traduit pas la potentialité de ses nouveaux produits. De plus, le marché est incapable d'absorber une telle offre actuellement.

- ni possible car avec 24,9 % de sa participation dans Aventis Crop-

Science (évaluée entre 1,5 et 1,6 milliard d'euros), Schering dispose d'une minorité de blocage et souhaite qu'elle soit préservée et respectée. Compte tenu du cadre juridique retenu lors de la constitution d'Aventis et de la législation fiscale allemande, Schering ne peut donc céder sa part avant 2005, à moins de payer un impôt au titre des plus-values, estimé à environ 500 millions d'euros.

Dans l'immédiat, l'évolution d'Aventis Crop-Science constitue donc davantage un souci pour Aventis que pour Schering.

Dans la mesure où le dégagement améliorerait incontestablement la visibilité et le recentrage de Schering, une issue rapide peut être entrevue.

### Conclusion : affaire à suivre...

Schering a su conquérir des positions mondiales de leader dans le domaine de l'hormonologie, du diagnostic et du traitement de la sclérose en plaques.

Les dernières décisions stratégiques, acquisitions de Mitsui et de CIS bio international, et son dégagement probable d'Aventis Crop-Science vont lui fournir l'occasion de se spécialiser encore davantage dans des domaines thérapeutiques interdépendants. Il est en effet un des rares groupes pharmaceutiques à poursuivre un développement dans les domaines complémentaires du diagnostic et de la thérapeutique.

Cette stratégie a d'ailleurs fait école récemment. L'annonce en décembre, de la fusion de Bio-Mérieux et de Pierre Fabre parie elle aussi sur cette complémentarité entre la thérapeutique (médicament, homéopathie, dermato-cosmétique) et le diagnostic.

Mais la stratégie de Schering a aussi suscité des convoitises. Des rumeurs de rachat par Roche, aussitôt démenties par Schering, pour qui les bons résultats de l'ensemble de l'année 2000, annoncés récemment, sont le gage de son indépendance.

Il sera donc intéressant de surveiller les parcours parallèles de Schering et de Bio-Mérieux-Pierre Fabre, surtout après l'amélioration de la présence de Schering en France avec ses deux têtes de pont : Lys-lez-Lille et Saclay.