



HAL
open science

L'innovation thérapeutique : un enjeu de santé publique, un challenge pour les acteurs du monde de la santé

Joanie del Bano

► To cite this version:

Joanie del Bano. L'innovation thérapeutique : un enjeu de santé publique, un challenge pour les acteurs du monde de la santé . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01622572

HAL Id: dumas-01622572

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622572>

Submitted on 24 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu le 20 octobre 2017

Par Mme Joanie DEL BANO
Née le 20 juin 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

----oOo----

**L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE, UN
CHALLENGE POUR LES ACTEURS DU MONDE DE LA SANTE**

----oOo----

JURY :

Président : M. le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : M. le Professeur BONNET Pierre-Antoine

M. le Professeur BLIN Olivier (directeur de thèse)

M. le Docteur BORNET Charléric

Mme. le Docteur KERFELEC Brigitte

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de mon internat où nos échanges m'ont permis de développer et de conforter mes souhaits et volontés de formation. Je vous en suis pleinement reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Olivier BLIN,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je tiens sincèrement à vous remercier pour votre accueil, pour vos conseils, pour votre partage d'expériences et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Cela a été un réel plaisir d'échanger avec vous sur ce sujet si passionnant. Un sincère et grand merci.

A Madame le Docteur Brigitte KERFELEC,

Cela me fait extrêmement plaisir de te compter parmi les membres de ce jury de thèse. Nos discussions sur le monde de la Recherche ont considérablement contribué à mon envie de réaliser ma thèse d'exercice sur un sujet à la frontière entre la Recherche et la Pharmacie. Je tiens sincèrement à te remercier pour tous ces échanges passionnants et enrichissants qui ont, je le crois, ouvert progressivement mon esprit de pharmacien à ce monde fascinant qu'est la Recherche.

A Monsieur le Professeur Pierre-Antoine BONNET,

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail en étant membre de ce jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Charléric BORNET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur que de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

A ma grand-mère, à mes parents, à ma petite sœur, à toute ma Famille et à mes Amis, toute ma vie sait pourquoi... MERCI pour Tout, MERCI pour votre Présence !

« Le hasard ne favorise que les esprits préparés »

Louis Pasteur (1822-1895)

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	18
PARTIE I : L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : SES ENJEUX ET SON CONTEXTE	20
I. INNOVATION ET SANTE.....	20
1. Qu'est-ce que l'Innovation ?	20
2. L'innovation en Santé : Des enjeux de santé publique et socio-économique.....	22
a) Qu'est-ce que la Santé et l'Innovation en Santé ?.....	22
b) L'importance de l'innovation thérapeutique dans l'amélioration de l'état de santé des populations.	25
c) L'innovation thérapeutique : Le médicament, un produit de santé.	26
II. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : UN ACTEUR MAJEUR DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE.....	30
1. Des prémices de l'industrie pharmaceutique à l'émergence des « Big Pharma » : Quelles interactions entre les pouvoirs publics, la recherche académique et l'industrie du médicament ?.....	30
2. Données sectorielles : Chiffres clés et caractéristiques du secteur pharmaceutique	35
3. Les mutations de la R&D dans le secteur pharmaceutique	39
a) Processus de découverte « classique » de nouveaux médicaments	39
b) Les nouvelles approches et enjeux de la R&D pharmaceutique : L'essor des biotechnologies, de la médecine personnalisée et la transition épidémiologique des pathologies.....	41
PARTIE II : DYNAMIQUE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : LE ROLE DES DIFFERENTS ACTEURS DU MONDE DE LA SANTE	44
I. Stratégie d'innovation thérapeutique mise en place par les compagnies pharmaceutiques : La réorganisation de leur R&D.....	44
1. Nouveau modèle de R&D : L' « Open Innovation ».....	44
2. L' « Open Innovation », un modèle réellement efficace ?	46
3. L'exemple d'une réorganisation de R&D : Hoffmann-Roche, un laboratoire pharmaceutique suisse.	50

II. Stratégies mises en place par les pouvoirs publics pour dynamiser l'innovation thérapeutique.....	52
1. Etat des lieux des politiques publiques de soutien à l'innovation	52
2. Les atouts et les moyens de la France dans le secteur de l'innovation biopharmaceutique..	54
a) L'excellence de notre recherche publique biomédicale, l'une des meilleures au monde..	54
b) Un marché intérieur dynamique dû à notre système de santé	57
c) Un écosystème favorable à l'innovation	57
III. L'émergence des clusters d'innovation biopharmaceutique ou pôles de compétitivité en santé : Vers un écosystème d'innovation collaborative ?.....	59
1. Présentation générale des pôles de compétitivité en santé	59
2. L'exemple d'un pôle de compétitivité en santé français : Eurobiomed, Biocluster Méditerranée.....	62
 PARTIE III : LES PISTES D'ACCELERATION DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : ETUDE DE CLUSTERS BIOPHARMACEUTIQUES D'EXCELLENCE MONDIALE.....	66
I. OBJECTIFS.....	66
II. METHODOLOGIE.....	66
1. Choix des clusters biopharmaceutiques d'excellence mondiale.....	66
2. Etude des clusters biopharmaceutiques selon la méthode SWOT.....	67
a) Les Etats-Unis : le cluster de Boston (Massachusetts).....	69
b) Le Royaume-Uni : le biocluster de Cambridge (Cambridgeshire).....	73
c) L'Allemagne : le cluster Biotech de Munich (Bavière).....	75
d) La Chine : le cluster de Tsinghua (Beijing-Pékin)	80
III. RESULTATS : Les six déterminants clés de réussite des clusters biopharmaceutiques..	82
IV. DISCUSSION : Les leviers potentiels de la France en matière d'innovation thérapeutique.....	91
 CONCLUSION.....	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105
LISTE DES ANNEXES	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution des coûts de R&D pharmaceutique et du nombre de nouveaux médicaments approuvés au cours du temps (Extrait de PhRMA, 2013).....	36
Figure 2 : Evolution de la part des nouvelles entités moléculaires mises sur le marché entre les grandes et les petites sociétés pharmaceutiques (extrait de Munos, 2009).....	37
Figure 3 : Schéma de la genèse d'un médicament : De la découverte au produit (Extrait LEEM, bilan économique 2016).....	40
Figure 4 : Schémas illustrant la différence de concept entre l'innovation fermée et ouverte (Extrait de Chesbourg, 2006).....	45
Figure 5 : Schéma illustrant le concept global de l'innovation ouverte (Extrait de Bluenove).	46
Figure 6 : Nombre et sources des nouveaux médicaments "breakthrough" approuvés par la FDA entre 2013 et 2016 (Extrait de l'étude Novasecta, 2016).....	47
Figure 7 : Impact des F&A sur le nombre de nouvelles entités moléculaires commercialisées (Extrait de Munos, 2009).....	48
Figure 8 : Illustration de l'ancien et du nouveau modèle de R&D des compagnies pharmaceutiques (Extrait du rapport Weinmann, 2008).....	49
Figure 9 : Modèle du Diamant de Porter (Extrait de J. Technol. Manag. Innov, 2008).....	59
Figure 10 : Illustration de l'analyse SWOT (Extrait du site www.manager-go.com).....	67
Figure 11 : Illustration de la matrice SWOT (Extrait du site www.manager-go.com).....	68
Figure 12 : Illustration de la "Vallée de la mort" des entreprises (Extrait du rapport parlementaire Innovation à l'épreuve des peurs et des risques, 2012).....	92
Figure 13: Illustration des différentes phases de développement d'une entreprise (Extrait de France Angels).....	92
Figure 14 : Schéma du "carré de Pasteur" de E. Stokes (Extrait de la leçon inaugurale sur l'innovation, Meunier, 2015).....	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de remboursement et niveau de SMR (Extrait du Code de la santé publique - articles R.163-3, R. 163-18 et R. 322-2).....	28
Tableau 2 : Niveau d'ASMR et fondement de la décision (Extrait du Code de la santé publique - article R.163-18).....	28
Tableau 3 : Top 20 mondial des laboratoires pharmaceutiques en 2015, d'après les chiffres d'affaires 2014 (publié par Pharm Exec, 2015).....	36

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADME :	Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination
AFM :	Association Française contre les Myopathies
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO :	Assurance Maladie Obligatoire
ANR :	Agence Nationale de la Recherche
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HM :	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille
AP-HP :	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARS :	Agence régionale de Santé
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU:	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVIESAN :	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
Bpifrance :	Banque Publique d'Investissement
CCP:	Certificat Complémentaire de Protection
CDC :	Caisse des Dépôts et Consignation
CE:	Commission Européenne
CEA :	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CGI:	Commissariat Général à l'Investissement
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHU :	Centre Hospitalo-universitaire
CIFRE :	Convention Industrielle de Formation par la Recherche Entreprise
CII :	Crédit Impôt Innovation
CIR :	Crédit Impôt Recherche
CNRS :	Centre National de Recherche Scientifique
ComUE :	Communautés d'Universités et Etablissements
CORDIS :	<i>EU Community Research and Development Information Service</i>
CRO:	Contract Research Organisations
CSS :	Code de la Santé Publique
CT :	Commission de Transparence

DATAR :	Délégation interministérielle à l'Aménagement du Territoire et à l'Attractivité Régionale
DBA :	<i>Disease Biology Area</i>
DCI :	Dénomination Commune Internationale
EMA :	<i>European Medicines Agency</i>
EQUIPEX :	Equipement d'excellence
ESR :	Enseignement supérieur et la Recherche
ETI :	Entreprises de Taille Intermédiaire
EVCA:	<i>European Private Equity and Venture Capital Association</i>
F&A :	Fusion et Acquisition
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
FNI :	Fonds National d'Innovation
FUI :	Fonds Unique Interministériel
HAS :	Haute Autorité de Santé
IDEX :	Initiatives D'Excellence
INPI :	Institut National de la Propriété Industrielle
INRA :	Institut National de la Recherche Agronomique
INRIA :	Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRD :	Institut de Recherche pour le Développement
IRDES :	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IRT :	Institut de Recherche Technologique
ISF :	Impôt Sur la Fortune
JEI :	Jeune Entreprise Innovante
LABEX :	Laboratoires d'excellence
LEEM :	Les Entreprises du Médicament
M&A :	<i>Merge & Acquisitions</i>
MIT:	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>
NBE:	<i>new biologics entities</i>
NHS:	<i>National Health Service</i>
NIH:	<i>National Institute of Health</i>
NME:	<i>New molecular entities</i>

NSF:	<i>National Science Foundation</i>
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPECST:	Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques
OST :	Observatoire des Sciences et des Techniques
OTC:	<i>Over The Counter</i>
PACA:	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase
PEPITE:	Pôles Etudiant Pour l'Innovation, le Transfert et l'Entrepreneuriat
PhRMA:	<i>The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>
PIA :	Plan d'Investissement d'Avenir
PIB :	Produit Intérieur Brut
PME :	Petites et Moyennes Entreprises
PRI :	Partenariats Régionaux d'Innovation
QALY :	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
R&D :	Recherche et Développement
SATT :	Sociétés de Transfert Technologique
SEESP :	Service Evaluation Economique et Santé Publique
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR :	Service Médical Rendu
SNCSTI :	Stratégie Nationale de culture scientifique, technique et industrielle
SNIR :	Stratégie Nationale des infrastructures de recherche
SNR :	Stratégie Nationale de Recherche
SNS :	Stratégie Nationale de Santé
SS :	Sécurité Sociale
StraNES :	Stratégie Nationale de l'enseignement supérieur
SWOT:	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UE:	Union Européenne
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Ces vingt dernières années, des progrès scientifiques et technologiques majeurs ont été réalisés dans le secteur biomédical. L'essor des sciences dites « OMIQUES »ⁱ couplé aux innovations techniques (imagerie IRM, Pet Scan) et biotechnologiques (thérapies cellulaire et génique, anticorps monoclonaux) ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et biologiques à l'œuvre dans la pathogénèse. Dans le même temps, la transition épidémiologique des maladies liée au vieillissement des populationsⁱⁱ et aux nouveaux modes de vie a introduit de nouveaux besoins médicaux [1]. Aujourd'hui, l'incidence des maladies aiguës et infectieuses diminue progressivement au profit des maladies chroniques et dégénératives (cancers, maladies neuro-dégénératives, cardiovasculaires, diabète, asthme, allergies).

La connaissance de plus en plus pointue des processus pathologiques a permis de mettre en évidence la complexité biologique des phénotypes et l'hétérogénéité des pathologies. Tout cela a donné lieu au développement de nouveaux outils thérapeutiques spécifiquement conçus pour cibler l'altération pathologique et a ouvert la voie à une médecine de plus en plus « individualisée » dite « médecine des 4P : Préventive, Prédicative, Personnalisée et Participative » [2].

Ainsi aujourd'hui, de par les capacités d'innovation dans le secteur biomédical, l'innovation en santé est considérée comme une véritable opportunité par les pouvoirs publics, à la fois pour ses enjeux de santé publique et l'amélioration de l'offre de soins, mais aussi pour la compétitivité (scientifique, technologique, industrielle) et l'attractivité de la France à l'internationale. Dans une autre mesure, le progrès médical et la croissance de la demande en matière de santé (allongement de l'espérance de vie et maladies chroniques) entraînent une évolution constante des dépenses et induisent une tension permanente sur notre système d'assurance maladie.

L'ensemble de ces éléments font de l'innovation en santé un enjeu central pour l'Etat qui doit inscrire son action dans une stratégie de santé publique axée sur les nouveaux besoins médicaux et sur le maintien d'un accès équitable aux soins et à l'innovation médicale. Le tout doit être en cohérence avec des politiques de soutien à la recherche et à l'innovation, afin de développer une filière industrielle française de santé qui soit compétitive et adaptée aux mutations du monde médical et aux besoins de santé d'aujourd'hui et de demain.

ⁱ Apparues parallèlement au projet « Génome Humain » dans les années 1990, les sciences « OMIQUES » comprennent les disciplines telles que la génomique, la protéomique, la pharmacogénomique, la toxicogénomique, la métabolomique, la transcriptomique, etc.

ⁱⁱ En 20 ans, nous avons gagné 5 ans d'espérance de vie supplémentaire.

L'objectif de cette thèse vise à comprendre les enjeux, les processus et les leviers de l'innovation thérapeutique en France.

Pour cela, la première partie de ce travail consistera à définir ce qu'est l'innovation thérapeutique, son importance en termes de santé publique et ses enjeux. A travers la présentation de l'acteur majeur de l'innovation thérapeutique, l'industrie pharmaceutique, nous illustrerons la complexité du processus d'innovation et la contradiction, au début des années 2000, entre les progrès technico-scientifiques majeurs et le nombre tendanciellement décroissant de nouveaux médicaments approuvés par les autorités de santé. Nous verrons que cette constatation est à la base de nouvelles approches de R&D pharmaceutique davantage orientées vers la coopération des acteurs académiques et privés.

Ainsi, la deuxième partie de cette thèse présentera les stratégies mises en place par les différents acteurs de la santé pour dynamiser l'innovation pharmaceutique. L'émergence d'un nouveau modèle d'innovation thérapeutique plus ouvert et collaboratif nommé « *Open Innovation* », structuré et organisé par les pouvoirs publics au sein de cluster d'innovation biopharmaceutique (ou pôles de compétitivité en santé) sera décrit.

L'objectif final de ce travail étant de saisir les pistes d'accélération de l'innovation thérapeutique en France, la dernière partie de la thèse sera consacrée à l'étude de quatre bioclusters biopharmaceutiques de renommée mondiale. L'identification des déterminants clés de leur réussite innovante couplée à une comparaison des systèmes d'innovation internationaux, nous permettra en synthèse de discuter des leviers potentiels de l'innovation pharmaceutique en France.

PARTIE I : L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : SES ENJEUX ET SON CONTEXTE

I. INNOVATION ET SANTE

Avant de déterminer ce qu'est l'innovation en santé, le concept d' « Innovation », particulièrement utilisé de nos jours, va être défini afin d'en saisir la signification et les processus.

1. Qu'est-ce que l'Innovation ?

Dans nos sociétés modernes, l'innovation est perçue comme un élément moteur à la croissance économique, un moyen d'acquérir un avantage compétitif dans un contexte de forte concurrence internationale [3]. Une innovation répond aux besoins exprimés par la société, par les citoyens, en un mot : le marché. Par l'invention de nouveaux biens, de nouvelles techniques, de nouvelles connaissances ou technologies, l'innovation représente également un atout qualitatif permettant d'améliorer le mode et le niveau de vie des populations.

D'un point de vue historique, la Renaissance marque les fondements de l'innovation moderne avec notamment l'apparition du brevet d'invention permettant la protection de la propriété intellectuelle et l'intéressement des inventeurs à leurs inventions. A Venise, en 1474, la « *parte veneziana* »ⁱ formulait déjà les trois principes de base régissant encore aujourd'hui l'obtention d'un brevet : l'invention doit être (i) nouvelle, (ii) ingénieuse et (iii) opérationnelle [4].

Dans la littérature, de nombreuses générations d'économistes et d'historiens ont tenté de définir et de modéliser les processus d'innovation. Au début du XX^{ème} siècle, l'économiste autrichien Schumpeter compare l'innovation à une boîte noire, un phénomène inexplicable positionné entre le marché et le progrès technique [3], où l'entrepreneur est un acteur clé. Pour Schumpeter, l'entrepreneur incarne le pari « fou » de l'innovation. Son esprit d'entreprendre et son aptitude à prendre des risques sont gouvernés par la volonté de conquérir de nouveaux marchés.

Quelques années plus tard, Schumpeter propose une amélioration de son modèle en y intégrant un changement majeur : l'innovation n'est plus présentée comme un résultat aléatoire, elle devient le fruit d'un processus de recherche. Il indiquera que l'innovation n'est pas le produit d'un entrepreneur solitaire mais celui d'un travail d'équipe organisée au sein d'un département dédié à la recherche et au développement d'une entreprise que l'on dénomme aujourd'hui R&D [5].

Dans l'analyse schumpetérienne contemporaine, l'innovation devient un atout stratégique. L'amélioration de son modèle ouvre la « boîte noire » originelle et permet d'aller explorer les

ⁱ Texte fondateur promulgué par la ville de Venise qui aménage des privilèges pour ceux dont les inventions sont à la fois originales, immédiatement fonctionnelles et utiles à la collectivité.

différentes entités qui constituent le processus complexe de l'innovation. Les réflexions visant à optimiser les processus d'innovation deviennent des enjeux de taille pour les décideurs politiques et les entreprises qui peuvent dorénavant identifier les leviers de l'innovation [6].

De nos jours, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) dans le cadre du Manuel d'Oslo [7] définit l'innovation « *comme la mise en œuvre d'un produit (bien ou service) ou d'un procédé nouveau ou sensiblement amélioré, d'une nouvelle méthode de commercialisation ou d'une nouvelle méthode organisationnelle dans les pratiques de l'entreprise, l'organisation du lieu de travail ou les relations extérieures* ».

La définition de l'OCDE souligne les deux éléments clés donnant naissance à l'innovation : la nouveauté et la mise en œuvre de cette nouveauté. Selon l'OCDE, la nouveauté, qu'on peut aussi désigner sous le terme « d'invention », est reconnue de façon évidente lorsqu'un produit ou un procédé est conçu pour la première fois au monde. Aussi, il est à noter qu'introduire un produit existant sur un nouveau marché, c'est aussi innover. Le déterminant commun de ces innovations est que, indépendamment de leur nouveauté, elles doivent avoir été mises en œuvre pour devenir des « innovations » à proprement parler, c'est-à-dire effectivement diffusées et utilisées au sein d'un marché ou d'une entreprise.

Le terme d'innovation correspond donc à une invention qui a atteint le stade de « produit nouveau », ayant une utilisation effective dans un marché et étant économiquement viable.

L'innovation peut prendre de multiples formes. Historiquement, les modèles les plus anciens reposaient majoritairement sur l'innovation dite « technologique » de produit, de procédé ou de méthode. Aujourd'hui, ces modèles coexistent avec de l'innovation dite « non technologique » ayant toute son importance au sein de l'Etat et des entreprises telle que l'innovation organisationnelle, financière, pédagogique, sociale, marketing, etc.

L'OCDE dénombre 4 types d'innovation :

- ***L'innovation de produit.***

Elle correspond à l'apparition d'un produit nouveau ou d'un produit déjà existant mais incorporant une nouveauté. Le produit est ici défini comme un bien ou un service.

- ***L'innovation de procédé***

Elle repose sur la mise au point ou à l'introduction de nouvelles méthodes de production ou de distribution. L'innovation de procédé peut aussi s'étendre aux activités support de l'entreprise telles que les achats, la comptabilité ou la maintenance.

- ***L'innovation de commercialisation***

Elle est liée à la mise en place d'une nouvelle méthode modifiant de façon significative la conception ou le conditionnement des produits, leur placement sur le lieu de vente, leur mode de promotion ou encore leur tarification.

- ***L'innovation d'organisation***

Elle se base sur un changement dans les pratiques de l'entreprise, dans l'organisation du lieu de travail ou dans la gestion des relations extérieures. Elle permet de mutualiser les compétences et de diffuser les bonnes pratiques. Par le passé, le changement organisationnel était vu comme une réaction face au progrès technique. Aujourd'hui, au contraire, l'innovation organisationnelle tend à être considérée comme un préalable à l'innovation technologique [7]. Actuellement, elle est considérablement utilisée par les pôles de compétitivité et les alliances de recherche de par son importance dans l'architecture de l'écosystème de l'innovation.

La problématique de cette thèse portant sur l'innovation thérapeutique, deux types d'innovations sont ici ciblées : l'innovation de produit et l'innovation organisationnelle. Les organisations correspondent à l'ensemble des acteurs de santé (regroupés au sein des pôles de compétitivité) soutenant la découverte et le développement de nouvelles entités thérapeutiques. Le produit, bien ou service est un médicament.

2. L'innovation en Santé : Des enjeux de santé publique et socio-économique.

a) Qu'est-ce que la Santé et l'Innovation en Santé ?

Qu'est-ce que la Santé ?

En 1946, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit dans le préambule de sa constitution ce qu'est la Santé. « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » [8]. L'OMS indique que la possession du meilleur état de santé constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain et que, par conséquent, chaque Etat doit veiller à l'amélioration et à la protection de la santé pour tous.

Plus qu'une définition, l'OMS trace ici un idéal à atteindre pour les politiques de santé publique et donne l'objectif mondial en matière de santé : « *Amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible* ». En cela, l'OMS positionne l'innovation en santé comme l'une des ressources fondamentales, aussi bien à l'échelle internationale que nationale, pour répondre aux enjeux de santé publique [9].

Qu'est-ce que l'Innovation en Santé ?

Selon le Ministère des solidarités et de la santé, l'innovation en santé correspond à une démarche novatrice permettant d'apporter un bénéfice en termes de santé à un individu [10]. Aussi, le Ministère décline l'innovation en santé selon trois domaines [10] :

- **L'innovation diagnostique et thérapeutique** : Les nouveaux médicaments et les nouvelles thérapies : thérapies géniques et cellulaires, médecine personnalisée, thérapies ciblées, biotechnologies, bio-marqueurs, etc.
- **L'innovation technologique et numérique** : Le domaine de la E-santé et des objets connectés, la télémédecine, le partage des « *big data* » de santé, la robotique chirurgicale, l'imagerie en 3D, l'utilisation de l'intelligence artificielle, etc.
- **L'innovation organisationnelle et comportementale** : L'éducation thérapeutique, la politique de prévention des maladies, les nouvelles pratiques d'exercice de la médecine et de la prise en charge des patients (parcours de soins coordonnés, dossier médical partagé, suivi à distance, etc).

Quels sont les enjeux de l'innovation en santé ?

D'après le Ministère de la santé, l'innovation en santé répond à un double enjeu :

- **Un enjeu de santé publique** : L'objectif étant d'assurer une offre de soin de qualité et innovante afin d'améliorer la qualité et la durée de vie des populations.
- **Un enjeu socio-économique** : A travers un double objectif :
 - ✓ **Un objectif budgétaire** : L'innovation en santé peut être la source d'efficience budgétaire indispensable pour la pérennisation de notre système de santé et le maintien d'un accès équitable à des soins de qualité. A titre d'exemple, des études suggèrent que l'innovation technologique et numérique, telle que la E-santé, pourrait à l'avenir susciter des économies de par l'amélioration du dépistage et de la prévention, des soins (p.ex. dossier médical électronique) et de l'observance (p.ex. application mobile santé) [11].
 - ✓ **Un objectif économique** : En raison des capacités d'innovation dans le secteur biomédical, l'innovation en santé est vue comme une opportunité par les pouvoirs publics, à la fois pour l'industrie de la santé et les emplois créés mais aussi pour l'attractivité et la compétitivité (scientifique, technologique, commerciale, etc) de la France au niveau mondial. Les pouvoirs publics considèrent la santé comme étant l'une des filières stratégique et d'avenir de la France [12, 13].

En lien avec ces différents enjeux, le Ministère de la santé a présenté, en septembre 2013, la Stratégie Nationale de Santé (SNS) [2]. La SNS définit le cadre de l'action publique, pour les années à venir, et a déterminé quatre grands axes stratégiques afin de réorganiser notre système de santé au développement des maladies chroniquesⁱ : (i) donner la priorité à la prévention et à l'éducation thérapeutique, (ii) organiser les soins autour des patients et en garantir l'égal accès, (iii) promouvoir une recherche de pointe au profit des patients (iv) renforcer la démocratie sanitaire [2].

Le patient est positionné au cœur de la stratégie nationale de santé. Tout autour, une diversité d'acteurs prennent part et créent un écosystème contribuant à la dynamique et à la promotion de l'Innovation en Santé [14], tels que :

- Les pouvoirs publics : trois ministères et une multitude d'opérateurs publics.
 - ✓ Ministère des Affaires sociales de la Santé et des Droits des femmes.
 - ✓ Ministère des Finances et des Comptes publics, de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique.
 - ✓ Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.
 - ✓ Opérateurs publics : les Agences régionales de santé (ARS), les Centres Hospitalo-universitaires (CHU), les instituts de recherche académique : le CNRS (Centre National de Recherche Scientifique), l'INSERM (l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), l'ensemble des opérateurs publics est notifié dans *l'annexe 1*.
- Les industries de la Santé dont le représentant est le LEEM (Les Entreprises du Médicament).
- Les professionnels de santé, chercheurs et ingénieurs.
- Diverses associations de patients : France Assos Santé, EURORDIS, l'AFM, etc.

Afin de coordonner les multiples acteurs et enjeux de l'innovation en santé, de nombreuses mesures ont été mises en place, suite à l'adoption de la SNS, telles que :

- Juin 2014 : Création d'un comité interministériel pour la santé réunissant la ministre des affaires sociales et de la santé, la ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation et les ministres en charge des politiques sectorielles ayant un impact sur la santé (p.ex, industrie, écologie, etc). L'objectif de ce comité est de favoriser l'interdisciplinarité et les partenariats et de piloter les politiques de soutien à l'innovation [2, 15].
- Septembre 2016 : Création d'une délégation à l'innovation en santé. Placée sous l'autorité du secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales, la délégation élabore la politique de l'innovation en santé et accompagne le développement et la mise sur le marché de

ⁱ Originellement, notre système de santé a été conçu pour traiter les maladies aiguës.

tous les types d'innovations en santé : médicaments, dispositifs médicaux, e-santé, innovations organisationnelles, prévention, etc [16].

- Avril 2017 : Adoption du Plan « Médecine du futur » copiloté par le Ministère de la santé et le Ministère de l'économie afin de stimuler les collaborations innovantes et de croiser les expertises grâce aux pôles de compétitivité en santé et à des fonds d'investissements (p.ex., le « fonds d'accélération Biotech Santé », un fond d'investissement pour les startups doté de 340 millions d'euros) [17, 18].

La thématique de ce travail étant centrée sur l'innovation thérapeutique, nous allons maintenant analyser en quoi le médicament joue un rôle important en termes de santé publique. Puis, afin de saisir les différentes étapes de la vie du médicament, nous présenterons son circuit réglementaire ainsi que l'acteur majeur qui le développe : les industries de la santé.

- b) L'importance de l'innovation thérapeutique dans l'amélioration de l'état de santé des populations.

De nombreuses études ont démontré que l'innovation thérapeutique améliorait significativement l'état de santé des populations. Sur ce sujet, le travail de l'économiste de la santé Frank Lichtenberg donne quelques indications.

En 2001, il démontre l'impact positif des nouveaux médicaments commercialisés dans l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de maladies rares et du VIH [19]. Pour une maladie orpheline, il montre qu'un médicament approuvé à l'année T permet d'éviter 211 morts à l'année T+1. Pour le SIDA, les chiffres sont très significatifs, il y a 33 819 morts en moins l'année suivant la commercialisation du nouveau traitement.

En 2006, il explique que les nouvelles procédures de laboratoire et les prescriptions de médicaments de ville sont les deux innovations médicales qui impactent le plus sur l'espérance et la qualité de vie [20].

En 2012, il étudie la contribution de l'innovation pharmaceutique dans l'allongement de l'espérance de vie en Allemagne et en France entre les années 2001 et 2007. Les nouveaux médicaments ont contribué à rallonger l'espérance de vie en Allemagne de 1,4 année. En France, l'introduction de chimiothérapie innovante a fait baisser la mortalité des cancers de 20% [21].

Plus récemment, En 2015, il montre dans une étude ciblant la population âgée suisse que la consommation de médicaments cardiovasculaires récents est responsable du quart de l'augmentation de l'espérance de vie [22]. Une autre publication de 2015 soutient l'idée que l'innovation et la

recherche biomédicale contribuent de façon importante à l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie [23].

Parallèlement aux travaux de Lichtenberg, d'autres auteurs tels que Victor Fuchs et Paul Grootendorst ont souligné l'importance de l'innovation pharmaceutique dans l'amélioration de l'état de santé des populations. Fuchs indique que sur 30 innovations médicales, celles qui ont un impact le plus important sur la santé sont d'abord les innovations chirurgicales, puis les innovations diagnostiques et enfin les innovations thérapeutiques [24]. Grootendorst, dans un article de 2009, réaffirme la contribution essentielle de l'innovation pharmaceutique en santé mais émet une critique quant aux méthodes utilisées pour quantifier son impact au vue de la complexité à distinguer l'apport des nouveaux médicaments par rapport à l'amélioration des prises en charge des maladies [25].

L'ensemble de ces études souligne l'importance de l'innovation thérapeutique dans l'accroissement du niveau de santé des populations. Néanmoins, il est important de notifier les autres éléments ayant participé à l'amélioration de l'état de santé des populations. Dans une description non exhaustive, on peut citer notamment, le développement des politiques de prévention et de promotion de la santé publique, le progrès médical (amélioration du dépistage, de la prévention, du diagnostic, de la prise en charge, etc), le développement de l'hygiène et de l'offre des services de santé [26].

c) L'innovation thérapeutique : Le médicament, un produit de santé.

Bien que rejoint, au cours de ces dernières années, par de nouveaux outils et concepts au service de la santé, le médicament fait partie des principaux éléments historiques de l'innovation en santé. En cela, il semble important de définir ce qu'est le médicament et son circuit réglementaire.

Comme le dispose l'article L.5111-1 du Code de Santé Publique, « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » [27].

Il existe différents types de médicaments :

- **Les médicaments éthiques ou de prescription** : Médicaments délivrés au patient par un pharmacien sur ordonnance d'un médecin et remboursés par la sécurité sociale.
- **Les médicaments OTC (« *Over The Counter* »)** : Médicaments relevant de l'automédication présentés en accès direct dans les pharmacies et vendus sans ordonnance sous conseil d'un pharmacien.

- **Les médicaments génériques** : Médicaments identiques ou bio-équivalents à un principe (spécialité pharmaceutique) dont la formule est tombée dans le domaine public (suite à l'expiration de son brevet) et vendus sous sa Dénomination Commune Internationale (DCI) à un prix inférieur à celui de la spécialité correspondante.
- **Les médicaments bio-similaires** : Médicament similaire (propriétés physico-chimique et biologique similaires) à un médicament biologique (molécule produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Le circuit réglementaire du médicament

Un médicament est mis sur le marché après l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée soit, dans le cadre d'une procédure nationale, par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) après avis de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, soit, dans le cadre d'une procédure communautaire, par la Commission Européenne (CE) via l'« *European Medicines Agency* » (EMA, Agence européenne des médicaments) après avis du « *Committee for Medicinal Products for Human Use* » (CHMP, Comité des médicaments à usage humain).

L'AMM d'un médicament possède une période de validité de 5 ans pouvant être renouvelée sans limitation de durée à la demande du titulaire des droits d'exploitation. Chaque délivrance ou renouvellement est conditionné par l'évaluation du rapport bénéfice/risque favorable à l'utilisation du médicament [28, 29].

Afin de faciliter l'accès aux traitements innovants, l'ANSM peut délivrer, à titre dérogatoire, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative ou de cohorte précédant l'AMM d'un médicament [30]. Ce dispositif est hérité des années 1990 où les patients VIH avaient pu bénéficier de mise à disposition précoce des trithérapies antivirales [31].

Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire pharmaceutique peut demander l'intégration de son médicament au panier de soins remboursables par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) en sollicitant une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [32] et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [33]. Ces demandes d'inscriptions sont déposées à la Haute Autorité de Santé (HAS) qui, via sa Commission de Transparence (CT), évalue scientifiquement, indication par indication, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Comme énoncé dans l'article R.163-3 du Code de la Santé Publique (CSS), le SMR doit « *prendre en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est*

destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, son intérêt pour la santé publique » [34]. En résumé, la question à laquelle répond le SMR est « **le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?** ». Ainsi, il existe 4 niveaux de SMR : majeur, modéré, faible et insuffisant. Pour chaque niveau de SMR, un taux de prise en charge par la Sécurité Sociale (SS) est indiqué (*Tableau 1*). Il est à noter que pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux, le taux de remboursement par la SS est d'office à 100% [35].

Taux de remboursement	Catégories de médicaments
100%	Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux quel que soit le niveau de SMR
65%	SMR important
30%	SMR modéré
15%	SMR faible
Non pris en charge	SMR insuffisant

Tableau 1 : Taux de remboursement et niveau de SMR (Extrait du Code de la santé publique - articles R.163-3, R. 163-18 et R. 322-2)

Si le SMR n'est pas qualifié d'insuffisant, l'évaluation se poursuit en étudiant l'ASMR. L'ASMR se définit comme un critère comparatif permettant de positionner le médicament par rapport à ceux déjà existants au regard de leurs rapports bénéfice/risque respectifs [36]. L'ASMR vise à quantifier le progrès thérapeutique. L'ASMR répond à la question suivante : « **le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ?** ». Ainsi, en fonction de l'importance du progrès thérapeutique, un niveau d'ASMR est donné allant de « progrès thérapeutique majeur - ASMR niveau I » à « progrès thérapeutique inexistant – ASMR niveau V » (*Tableau 2*). Le niveau d'ASMR est pris en compte dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

ASMR	Libellé d'ASMR	Rationnel de décision
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables
V	Inexistant	Pas d'Amélioration du service médical rendu devenue « Amélioration du service médical rendu inexistante »

Tableau 2 : Niveau d'ASMR et fondement de la décision (Extrait du Code de la santé publique - article R.163-18)

L'appréciation des critères SMR et ASMR est donnée pour chaque médicament et, est reprise dans un avis qui se veut consultatif auprès des autorités publiques compétentes. Après avoir pris connaissance de l'avis de la CT, c'est le ministre de la Santé qui fixe, par arrêté, les médicaments étant éligibles à l'inscription aux listes des médicaments remboursables.

Par la suite, le taux de remboursement pour un produit de santé sera décidé, par arrêté, par le directeur général de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) [37]. Le prix de vente d'un médicament sera lui fixé, par convention (ou à défaut, par décision unilatérale), par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) [38, 39]. Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des Ministères chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale. Au final, les décisions relatives aux taux de remboursement et aux prix sont publiées au Journal Officiel de la République Française.

Alors, comment définir l'innovation en matière de médicament ?

La question est complexe et nous voyons que même au niveau réglementaire la définition de l'innovation pharmaceutique n'est pas précise. Via l'ASMR, nous voyons qu'il existe un mode opératoire graduant le caractère innovant des médicaments. Néanmoins, dans un contexte d'évolution des dépenses de santé, la question du financement des « véritables » innovations pour lesquelles la collectivité peut consentir va se poser et se pose déjà [40]. L'ASMR, en comparant uniquement les médicaments sur la balance bénéfice/risque, ne permet pas d'évaluer le degré d'efficacité d'un médicament. Dans ce cadre, et comme le recommande le Service Evaluation Economique et Santé Publique (SEESP), l'analyse médico-économique gagnerait à être développée afin de relier le prix du médicament à sa valeur ajoutée, à sa performance, au service qu'il rend (années de vie gagnées – échelle QALY, nombre de récidives évitées, etc) et non pas seulement à son progrès en terme d'efficacité pharmacologique ou de tolérance [41].

Pour compléter la réflexion, on peut citer les travaux du Prix Nobel d'économie Arrow qui propose de distinguer les innovations radicales (drastiques, de rupture, pionnières) des innovations incrémentales (progressives, cumulatives). Selon l'économiste, une innovation est incrémentale si la technologie ancienne reste substituable à la nouvelle. A l'inverse, une innovation est radicale si aucun substitut viable n'existe et rend, par conséquent, une autre technologie intégralement obsolète [42]. Pour un médicament, une innovation radicale correspondra à une molécule thérapeutique totalement nouvelle constituant une nouvelle classe pharmacologique (un « *first-in-class* »). A l'inverse, une innovation incrémentale se référera à une amélioration d'un médicament déjà existant (meilleure tolérance, gain d'efficacité ou d'observance). D'un point de vue économique, l'innovation incrémentale permet aux entreprises pharmaceutiques de conserver leur monopôle face à la concurrence, soit en déclinant de

nouvelles générations de molécules existantes (diversification horizontale), soit en élargissant les indications thérapeutiques (diversification verticale). Au contraire, l'innovation de rupture crée un nouveau marché et répond à des besoins médicaux non satisfaits [43].

A titre d'exemple, la FDA (« *Food and Drug Administration* », agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a introduit en juillet 2012, la désignation de médicament de type « *breakthrough* » (traduit « découverte ou avancée » en français) qui correspond à une innovation thérapeutique majeure. Ce nouveau statut permet d'accélérer le processus de mise sur le marché de médicament pouvant considérablement améliorer la prise en charge des pathologies. Pour ce faire, des études cliniques préliminaires doivent avoir démontré, sur au moins un critère clinique, que le médicament présente une amélioration substantielle par rapport aux thérapies existantes [44].

Après avoir introduit les grands concepts de l'innovation en santé et le médicament, nous allons maintenant présenter l'acteur majeur qui le développe : l'industrie pharmaceutique.

II. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : UN ACTEUR MAJEUR DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE.

De par ses fonctions de recherche, de développement, de production et de commercialisation, et le niveau de ces investissements en R&D (4,6 Md€ injecté dans la R&D en 2014) [45], l'industrie pharmaceutique est un acteur majeur dans le domaine de l'innovation thérapeutique.

En cela, la présentation des données clés du secteur, ainsi que l'analyse de l'évolution de la R&D pharmaceutique et des processus d'innovation, nous permettrons de saisir la complexité de la dynamique actuelle de l'innovation thérapeutique et la nécessité de l'émergence d'un nouveau modèle d'innovation dit « Innovation ouverte ou collaborative » liant l'ensemble des acteurs du monde de la santé au sein des clusters d'innovation biopharmaceutique.

1. Des prémices de l'industrie pharmaceutique à l'émergence des « Big Pharma » : Quelles interactions entre les pouvoirs publics, la recherche académique et l'industrie du médicament ?

Afin de comprendre la nouvelle dynamique des processus d'innovation thérapeutique, nous introduirons l'industrie pharmaceutique à travers un historique retraçant son évolution et ses interactions avec les pouvoirs publics et la recherche académique. En effet, en matière d'innovation pharmaceutique, les rapports entre les différents acteurs du monde de la santé, aussi bien publics que privés, sont conditionnés à la fois par les caractéristiques propres des entreprises, mais aussi par les choix politiques réalisés dans les domaines de la santé publique et de la recherche biomédicale, et ont des effets sur la création et la promotion des innovations.

Des prémices de l'industrie pharmaceutique ...

Au début du XIX^{ème} siècle, la mise au point de méthodes de chimie analytique efficaces, pour extraire et purifier des principes actifs, marque les prémices de l'industrie pharmaceutique [46]. En 1820, l'extraction de la quinine de l'écorce de quinquina par deux pharmaciens, Pelletier et Caventou, et la découverte d'une série de composés actifs de type « alcaloïdes » fondent les bases de la chimie d'extraction. Les produits purs, ainsi extraits, peuvent être pesés et utilisés dans des préparations avec une posologie précise, marquant le début de la pharmacologie. Tout au long du XIX^{ème} siècle, cette chimie d'extraction entraînera le déplacement de la production des principes actifs des officines de pharmacie vers de petites et moyennes entreprises de production, « filles des officines de pharmacie » [47].

Du début du XX^{ème} siècle et jusqu'à la seconde guerre mondiale, le développement de la chimie organique (notamment de la chimie de synthèse) et l'évolution des concepts de biochimieⁱ, transforment ces « *filles de l'officine* » en premiers groupes pharmaceutiques (Rhône-Poulenc, Hoechst, ICI) dont le « *business model* » sera basé sur le tandem chimie-biochimie [47]. Ces premières entreprises pharmaceutiques feront fortune grâce au lancement de nouveaux médicaments issus des découvertes de la chimie organiqueⁱⁱ. A cette époque, la conception de nouvelles substances médicamenteuses est le fruit de collaborations entre médecins, pharmaciens et chimistes. Les partenariats avec la recherche académique restent exceptionnels. Durant cette période, et selon les historiens Henri et Bruno Bonnemain, la mise au point et la commercialisation des médicaments s'opèrent dans un environnement très libéral [48]. Ils expliquent, qu'en principe, l'Etat doit contrôler les nouveaux médicaments et rendre leur formule publique s'ils sont jugés d'intérêt public. En réalité, et même si un début de réglementation existe (telle que l'étiquetage des remèdes indiquant le nom de marque, le principe actif et le nom du fabricant), le contrôle des médicaments mis sur le marché n'est pas exercé. Les pharmaciens, chimistes, fabricants, se dispensent de demander des autorisations, et l'intérêt des nouveaux remèdes est laissé à la libre appréciation des médecins et des malades. En un mot, « le marché est maître ».

Suite à la création des premiers régimes de sécurité sociale en avril 1928 [49], l'enregistrement des médicaments auprès du Laboratoire national de contrôle des médicaments est exigé. Cependant, les historiens soulignent que nous sommes encore très éloignés des critères d'évaluation de sûreté et de qualité des médicaments que nous connaissons aujourd'hui [48]. En effet, ils expliquent que ce laboratoire de contrôle n'émane pas d'un service propre au ministère de l'Hygiène publique mais est

ⁱ Par exemple, le concept de « clé-serrure » développé par Fisher pour expliquer l'interaction d'un substrat avec une enzyme

ⁱⁱ A titre d'exemple, on peut citer les médicaments : pyramidon® (Hoechst), l'acide acétyl-salicylique plus connue sous le nom d'Aspirine® (Bayer) et les sulfamides antibactériens et phénothiazines (Rhône-Poulenc).

financé par les industriels démontrant, qu'à cette époque, ni l'Etat, ni les industriels ne se soucient réellement d'établir des critères d'évaluation pour la commercialisation de nouveaux médicaments.

Néanmoins, un rapport de l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) relatif à l'historique de la politique du médicament en France indique que l'Etat français, craignant des abus de remboursement suite à l'instauration de la toute nouvelle assurance maladie, décide en 1938 d'introduire une liste des médicaments remboursables par la collectivité [50]. Cela entraîne l'apparition des premières classifications de médicament en fonction de leur degré d'intérêt pour la santé publique et de leur prix. Ainsi, les vaccins, sérums, hormones et sulfamides bénéficieront d'un taux de remboursement maximum. Il s'en suit, le décret du 11 septembre 1941 définissant les champs d'intervention de l'Etat dans le domaine du médicament [50]. Ce décret met en place le Service central de la pharmacie et permet la création d'une procédure de visa pour la commercialisation de médicament. Ce visa répond à deux objectifs : (i) la protection de la santé publique et (ii) la promotion de l'innovation thérapeutique. Dans ce nouveau contexte réglementaire, le visa correspond à une autorisation de vente délivrée à un produit de santé considéré comme « nouveau » (nouvelle substance, nouvelle association de substances ou nouvelle présentation d'administration du produit) dont l'innocuité et la qualité de fabrication sont démontrées. La délivrance du visa est réalisée par un comité technique composé de représentants des professions médicales, des industries et de l'Etat. De par ces critères de délivrance, le document de l'Irdes explique que ce nouveau visa de spécialité est une mesure administrative visant à accroître la qualité des préparations pharmaceutiques et à favoriser l'innovation médicamenteuse.

En outre, le rapport de l'IRDES note que les rapports entre l'Etat et les industries de la santé ne se restreignent pas seulement à la délivrance de ce visa. En effet, au même moment, l'Etat met en place les premières politiques de contrôle des prix des médicaments. A cela, les historiens Henri et Bruno Bonnemain expliquent que, du point de vue des pouvoirs publics, la régulation des prix est justifiée par un impératif de maîtrise des dépenses de santé. Cette politique du prix a fait du médicament remboursable français l'un des moins chers au monde jusqu'à aujourd'hui [39, 45]. Du côté des industriels, cette régulation des prix diminue les capacités d'innovation des entreprises et compromet la compétitivité des entreprises françaises en diminuant leur retour sur investissement, les incitant dès lors, à mettre sur le marché des « *me-too* »ⁱ afin de ralentir leurs dépenses en R&D [48]. Selon les historiens, ce comportement des firmes françaises est encouragé par la réglementation du marché français, qui, jusqu'en 1970 était impénétrable aux médicaments fabriqués par des entreprises étrangères. L'innovation thérapeutique tend donc à être introduite en France, non plus par les laboratoires français, mais par le biais de licences acquises auprès d'entreprises pharmaceutiques

ⁱ Un médicament « *me-too* » correspond à une innovation marketing d'un produit déjà existant apportant peu d'intérêt thérapeutique, le produit peut différer par ses propriétés pharmacocinétiques ou sa présentation galénique. Exemple de *me-too* dans la classe thérapeutique des hypolipémiants : les « statines » (le chef de file est la simvastatine, les autres sont des *me-too* : lovastatine, pravastatine, atorvastatine, etc).

étrangères. Pour ces dernières, ces cessions de licences leur permettent de pénétrer le marché français des médicaments et d'entrer dans le capital des laboratoires pharmaceutiques français [48].

Néanmoins, comme le souligne le Pr Meunier, quelques laboratoires pharmaceutiques français se différencient par leur effort d'innovation dans les années 1960. Ainsi, il explique que des entreprises telles que Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf, Servier ou l'institut Mérieux se distinguent par l'importance des moyens qu'ils allouent à la R&D pharmaceutique (infrastructures de recherche importantes et recrutement de nombreux chercheurs exerçant dans différentes disciplines médicales) leur permettant d'être leader sur des classes thérapeutiques (p.ex. Rhône-Poulenc était leader sur la classe des neuroleptiques avec la découverte des phénothiazines) [47].

... à l'émergence des Big Pharma.

Suite aux scandales sanitaires du Stalidon® (laboratoire Feuillet) en 1954 et de la Thalidomide® (Grünenthal GmbH) en 1961, une réforme des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments est opérée afin de sécuriser son circuit réglementaire [51]. La réforme aboutit en 1967 à la création d'une Autorisation de Mise sur le Marché. Les preuves d'efficacité et de sûreté des médicaments sont, dorénavant, demandées par les autorités de régulation avant la commercialisation du produit de santé [50]. A cela s'ajoute en 1973, l'organisation d'un service de pharmacovigilance devant être financé par l'industriel. Aux Etats-Unis, la FDA, via l'amendement américain Kefauver Harris (1962) intensifie de la même façon sa réglementation en matière d'AMM [52]. Les coûts de développement des médicaments augmentent de façon très importante (passant de 0,2 Md\$ en 1969 à plus de 1,5 Md\$ en 2000) et entraînent la « consolidation du marché pharmaceutique » illustrée par les premières vagues de fusions-acquisitions constituant les grands groupes pharmaceutiques, aussi appelés « *Big pharma* » [53, 54].

A titre d'exemple français, le groupe Sanofi, qui se crée en 1973, est à l'origine une filiale d'ELF Aquitaine qui décide de se diversifier dans le domaine de la santé et qui rachète, une à une, plus d'une cinquantaine de petites et moyennes entreprises françaises (le groupe Labaz, Castaigne, Parcor, laboratoire Michel Robilliart, Clin-Midy, etc). Le groupe s'internationalise en 1994 en rachetant notamment Sterling Winthrop Pharmaceuticals à Eastman Kodak. A cela s'ajoute en 1999, la fusion avec Synthélabo (groupe appartenant à l'Oréal) créant le groupe Sanofi-Synthélabo. En 2004, le groupe fusionne avec Aventis (fusion des groupes Rhône-Poulenc, Hoechst Marion Roussel et Roussel-Uclaf) et se dénomme aujourd'hui Sanofi-Aventis [55].

Cette restructuration des groupes pharmaceutiques vise à amortir les nouveaux coûts de développement des médicaments (allongement de la durée des essais cliniques, pharmacovigilance, taux d'attrition dans les essais cliniques de plus en plus élevé, etc) [47, 53].

Ces différents éléments conduisent les industriels à demander aux autorités publiques une meilleure compréhension des contraintes liées à leur activité et notamment leur effort de recherche, l'un des plus important après le domaine de l'aéronautique-aérospatiale [56]. Ces revendications aboutissent à la création en 1960 du brevet spécial de médicament par la suite intégré dans la loi de 1968 sur les brevets [40]. Cette reconnaissance du droit à la propriété intellectuelle pour le médicament répond à un besoin de protection de l'innovation thérapeutique et est nécessaire à la poursuite des efforts de recherche.

Dans le même temps, les interactions entre les pouvoirs publics et l'industrie pharmaceutique évoluent et ne sont plus uniquement axées sur l'aspect réglementaire du médicament. En effet, de par ses enjeux de santé publique et socio-économique, la Santé devient un secteur stratégique pour l'Etat [11-13]. Ainsi, des politiques publiques de recherche visant à soutenir l'innovation médicamenteuse se mettent en place et débouchent sur les premiers rapprochements entre les recherches académiques et privées. On peut noter, dans les années 1970-80, les premiers partenariats liant le CNRS à des industriels pharmaceutiques [57]. La collaboration CNRS/Rhône-Poulenc aboutira à la découverte du Taxotère®, un anticancéreux synthétisé à partir d'un composé naturel de l'If européen. De façon similaire, le partenariat du CNRS avec les Laboratoires Pierre Fabre mènera à la commercialisation de la Navelbine®, un autre médicament anticancéreux [57]. S'en suivent des accords entre l'Inserm et Roussel-Uclaf menant par exemple à la mise sur le marché de la première pilule abortive, le RU 486 ou mifépristone [58].

Vers un nouveau modèle de R&D pharmaceutique ?

L'essor des biotechnologies dans les années 1990 conduit les groupes pharmaceutiques à réorganiser leur service de R&D et leur pratique de gestion de la concurrence. L'ère de la chimie où la robotisation permettait de faire du criblage haut débit pour isoler des substances actives tend à s'amenuiser [47]. Les mutations dans le monde médical, notamment dues à la transition épidémiologique des maladies (Vieillesse de la population et évolution du type de maladie vers des pathologies chroniques), couplée à la transition technologique du secteur pharmaceutique, entraînent au début des années 2000, un déclin de la créativité dans les grands groupes pharmaceutiques se traduisant par un faible rendement de leur activité de R&D [59]. La complexité des processus biologiques et des pathologies, ainsi que les enjeux de santé publique, ouvrent la voie à des processus d'innovation thérapeutique plus ouverts et collaboratifs se basant sur la constitution de réseaux liant les industriels de la pharmacie aux sociétés de biotechnologies et aux institutions de recherche académiques et hospitalo-universitaires que nous décrivons dans la suite de cette thèse.

La présentation de l'évolution de l'industrie pharmaceutique à travers ses interactions avec les pouvoirs publics et la recherche académique tend à prédéfinir l'émergence d'un nouveau modèle de R&D pharmaceutique. Afin de saisir précisément les éléments ayant induit ce changement de

paradigme dans l'innovation, nous allons maintenant présenter quelques caractéristiques clés du secteur pharmaceutique et l'évolution des approches de R&D.

2. Données sectorielles : Chiffres clés et caractéristiques du secteur pharmaceutique

La notion de dualité entre rentabilité et service de santé rend l'industrie pharmaceutique particulière comme l'observaient Roy Levy et Abraham Wickelgren « *It is hard to think of many industries that have contributed as much to human welfare as the pharmaceutical industry* »ⁱ [60]. En effet, l'activité d'innovation issue des firmes pharmaceutiques impacte directement la société en contribuant à l'amélioration de l'état de santé des populations comme précédemment décrit.

Nous allons analyser les données sectorielles de l'industrie de la santé à travers les différentes caractéristiques clés du secteur pharmaceutique : (i) l'importance de l'innovation dans le secteur, (ii) la dispersion des sources d'innovations thérapeutiques et (iii) le brevet, élément essentiel dans l'innovation thérapeutique.

Première caractéristique : l'importance de l'innovation

L'industrie pharmaceutique est l'archétype d'une industrie basée sur la science. La commercialisation de nouveaux produits pharmaceutiques ou l'amélioration de produits déjà existants sont le cœur de sa compétitivité et les bases de sa dynamique de croissance ou de déclin [61]. Comme le souligne Severin Schwan, PDG de la firme pharmaceutique Roche « *If we fail in innovation, we fail as a company* »ⁱⁱ [62].

Ainsi, en 2016, l'industrie pharmaceutique a dépensé 16.1% de son chiffre d'affaires dans la R&D soit environ 4 fois plus que l'industrie manufacturière [63]. Selon « *The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* », les dépenses en R&D des industries pharmaceutiques ont augmenté de façon exponentielle depuis les années 1990 [59]. Sur la *figure 1*, on peut observer une stabilisation des dépenses de R&D depuis la crise financière de 2008 (à environ 47Md\$) et noter un manque de corrélation entre l'évolution des dépenses en R&D et le nombre de médicaments commercialisés [64, 65]. Cet élément traduit une faiblesse de la productivité de la R&D des entreprises pharmaceutiques et expose les prémices d'un changement nécessaire de modèle de R&D pour dynamiser l'innovation que nous verrons par la suite.

ⁱ Traduction : « Il est difficile de trouver d'autres industries qui ont autant contribué à l'amélioration de la santé humaine que l'industrie pharmaceutique ».

ⁱⁱ Traduction : « Si nous échouons à innover, nous échouons comme entreprise ».

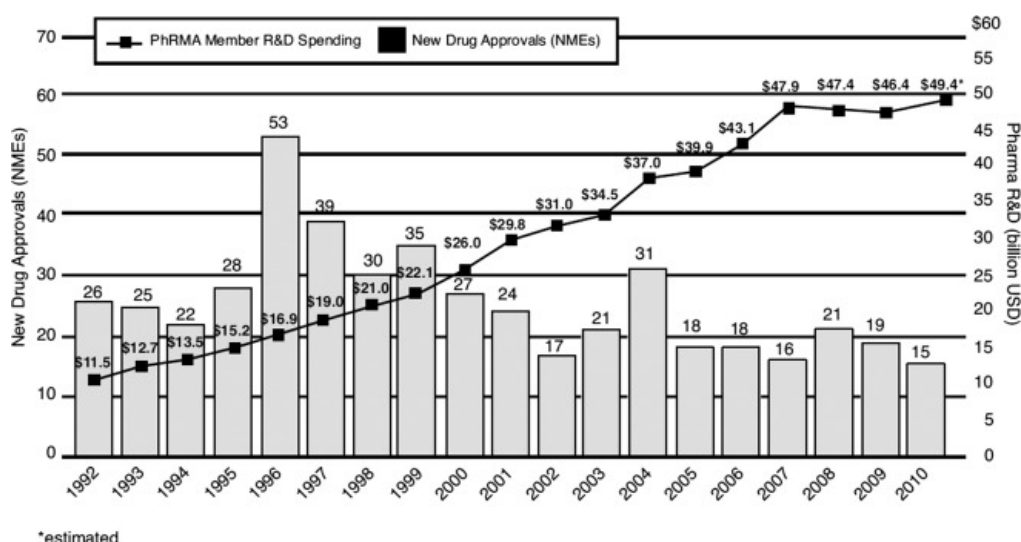


Figure 1 : Evolution des coûts de R&D pharmaceutique et du nombre de nouveaux médicaments approuvés au cours du temps (Extrait de PhRMA, 2013).

Deuxième caractéristique : la présence d'une dispersion des sources d'innovation thérapeutique

Le classement mondial des entreprises pharmaceutiques publié par « *Pharm Exec* » en 2015 selon leur chiffre d'affaires calculé en 2014 est représenté ci-dessous [66] (*Tableau 3*).

Rang	Rang	Rang	Nom du Laboratoire Pharmaceutique	Siège social	Chiffre d'affaires 2014 (milliards \$)
2015	2014	2013			
1	1	2	Novartis	Suisse	\$46,127
2	2	1	Pfizer	États-Unis	\$44,514
3	3	5	Roche	Suisse	\$40,086
4	4	4	Sanofi	France	\$38,223
5	5	3	Merck & Co.	États-Unis	\$36,607
6	7	8	Johnson & Johnson	États-Unis	\$30,726
7	6	6	GlaxoSmithKline	Royaume-Uni	\$30,302
8	8	7	AstraZeneca	Royaume-Uni	\$25,694
9	18	20	Gilead Sciences	États-Unis	\$24,474
10	10		AbbVie	États-Unis	\$19,879
11	11	12	Amgen	États-Unis	\$19,327
12	12	11	Teva Pharmaceutical Industries	Israël	\$17,474
13	13	14	Bayer	Allemagne	\$16,351
14	9	10	Eli Lilly	États-Unis	\$16,349
15	14	16	Novo Nordisk	Danemark	\$15,825
16	15	15	Boehringer Ingelheim	Allemagne	\$13,903
17	16	13	Takeda	Japon	\$13,038
18	17	17	Bristol-Myers Squibb	États-Unis	\$11,969
19	24	30	Allergan	Suisse	\$11,130
20	19	19	Astellas Pharma	Japon	\$10,419

Tableau 3 : Top 20 mondial des laboratoires pharmaceutiques en 2015, d'après les chiffres d'affaires 2014 (publié par Pharm Exec, 2015)

Ce tableau permet d'observer la prépondérance sur le marché pharmaceutique de Novartis (1^{ère} position) et de Pfizer (2^{ème}) avec un chiffre d'affaires supérieur à 40 Md\$. Il est intéressant de souligner dans ce classement le positionnement de sociétés de biotechnologies telles que Merck (5^{ème}), Gilead Science (9^{ème}) et Amgen (11^{ème}) reflétant une certaine dispersion des sources d'innovations entre firmes pharmaceutiques « classiques » et sociétés biotechnologiques. On peut aussi noter la présence du groupe TEVA, laboratoire spécialisé dans la fabrication de médicaments génériques, illustrant leur percée dans le marché pharmaceutique.

Ces dernières années, la provenance des nouvelles entités moléculaires ou biologiques (appelées NMEs ou NBEs, *New molecular entities or new biologics*) mises sur le marché a tendance à démontrer une dispersion des sources d'innovations médicamenteuses. En effet, d'après l'article publié par Bernard Munos dans la revue Nature, il est démontré que depuis les années 1980, les parts de marché de NMEs des grands laboratoires pharmaceutiques ont diminué d'environ 75%. A l'inverse, la part de marché des NMEs issues des petites compagnies de biotechnologies et pharmaceutiques a quasiment triplé, passant de 23% dans les années 1950 à 70% aujourd'hui [67], comme illustré sur la *figure 2*.

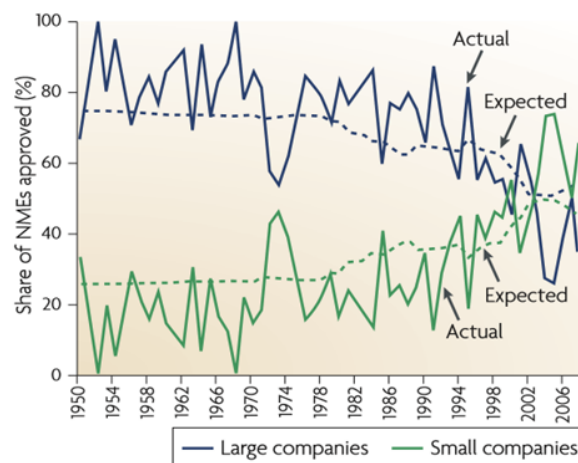


Figure 2 : Evolution de la part des nouvelles entités moléculaires mises sur le marché entre les grandes et les petites sociétés pharmaceutiques (extrait de Munos, 2009)

Dans son article, Munos souligne que l'année 2004 marque l'année où les petites compagnies ont dépassé les « *Big pharma* » en termes de part de marché de nouveaux médicaments commercialisés. L'auteur explique que la forte évolution des NMEs provenant des petites compagnies pharmaceutiques ou biotechnologiques peut être expliquée par deux facteurs :

- L'augmentation du nombre de petites compagnies pharmaceutiques et biotechs produisant des NMEs. Leur nombre a doublé entre 1980 et 1990, passant de 78 à 145 entreprises. Munos explique que cela a été facilité par la croissance du « *venture capital* » (traduit « capital-risque » en français) durant le « *biotech boom* ».
- La productivité est plus efficiente dans les petites compagnies. La productivité annuelle moyenne de NMEs a augmenté de 0.04 à 0.12 depuis 1995.

A l'inverse, la productivité des grands laboratoires a diminué de façon parallèle à la réduction du nombre des grandes firmes pharmaceutiques, lors des fusions-acquisitions. En complément, il est intéressant de remarquer qu'en 2016, 67% des compagnies ayant commercialisé des médicaments désignés comme des « *breakthrough innovation* » par la FDA sont des biotechs [68].

Pour de nombreux observateurs, cette fragmentation des sources d'innovation proviendrait des avancées des sciences biomédicales et de la transition technologique du secteur induisant un changement de paradigme majeur dans les procédés d'innovation thérapeutique qui, sont aujourd'hui, en grande partie liés à la maîtrise des technologies et à l'accès à des connaissances très spécialisées [69]. Cette caractéristique est une donnée essentielle pour la compréhension de l'évolution des stratégies de R&D.

Troisième caractéristique : Le brevet, un déterminant essentiel dans l'innovation thérapeutique

Le brevet est un titre de propriété industrielle conférant à son titulaire un droit exclusif d'exploitation de l'invention. Ce titre a une durée limitée, généralement de 20 ans, pouvant dans certain cas être prolongée de 5 ans si la durée de commercialisation ne permet pas de recouvrer les coûts de R&D durant la période d'exclusivité usuelle [70]. Pour les produits pharmaceutiques, afin de compenser la période où le brevet ne peut pas être exploité (période correspondant aux essais cliniques, entre le dépôt de brevet et l'obtention de l'AMM), un titre spécial a été créé : le Certificat Complémentaire de Protection (CCP), prolongeant les droits du titulaire d'un brevet pharmaceutique jusqu'à 5 ans.

Selon l'Institut national de la propriété industrielle (INPI), pour obtenir un brevet, l'invention ne doit pas être expressément exclue de la protection par la loi et doit remplir 3 critères de brevetabilité [70] :

- **La nouveauté** : « *L'invention doit être nouvelle, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas porter sur une innovation qui a déjà été rendue accessible au public, quels qu'en soient l'auteur, la date, le lieu, le moyen et la forme de cette présentation au public.* »
- **L'applicabilité industrielle** : « *L'invention doit être susceptible d'application industrielle, c'est-à-dire qu'elle doit pouvoir être fabriquée ou utilisée quel que soit le type d'industrie.* »
- **L'inventivité** : « *l'invention doit impliquer une activité inventive, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas découler de manière évidente de la technique connue par "l'homme du métier".* »

D'après Bruce Lehman, ancien président de l'institut international de la propriété intellectuelle, pour les laboratoires pharmaceutiques, le brevet d'un médicament a autant de valeur que le médicament final « *The pharmaceutical industry is one of three technology-based industries in which the patent virtually equals the product. The others are the chemical industry and the biotechnology industry, whose innovations span the spectrum from engineered plant varieties to human pharmaceutical* »

therapies»ⁱ [71]. Cela est dû au fait que l'innovation dans l'industrie pharmaceutique est surtout informationnelle (type d'entité moléculaire, mécanisme d'action pharmacologique, etc). De nombreuses études soulignent l'importance du brevet dans l'industrie pharmaceutique et confirment que la valeur commerciale d'un princeps dépend principalement du brevet qui le protège [42, 72]. En cela, les firmes pharmaceutiques ont très souvent recours à un usage stratégique du brevet dont les pratiques sont décrites plus en détail dans *l'annexe 2*.

Dans la logique de l'innovation collaborative que nous verrons par la suite, la question de la propriété intellectuelle et du brevet est déterminante dans la réussite d'un partenariat et fait l'objet de nombreuses activités et services de support au sein des clusters d'innovation.

3. Les mutations de la R&D dans le secteur pharmaceutique

La présentation des caractéristiques sectorielles permet de saisir les principaux éléments ayant induit le changement dans les stratégies R&D des firmes pharmaceutiques (faible rendement de R&D, dispersion des sources d'innovation). Selon de nombreux observateurs, le déclin de la productivité de la R&D pharmaceutique dans les années 1990-2000 (*Figure 1*) couplé à la transition épidémiologique des maladies et à l'essor du génie génétique (1980-1990) ont entraîné une phase de mutation profonde des activités de R&D au sein de l'industrie pharmaceutique [59, 67, 73]. L'émergence des biotechnologies, source d'un nouveau cycle d'innovation, se pose comme un nouveau paradigme technologique. Cette transition technologique couplée aux nouveaux besoins en matière de santé (pathologie chronique, vieillissement de la population) incite les industriels à adopter de nouvelles stratégies pour préserver leur capacité d'innovation, pilier de leur business model.

Après un rappel succinct du processus « traditionnel » de découverte de médicaments. Nous présenterons les nouvelles approches et enjeux de la R&D pharmaceutique.

a) Processus de découverte « classique » de nouveaux médicaments

La découverte d'une nouvelle molécule est un processus de R&D long (en moyenne 12 ans), complexe et coûteux (environ 1,5 Md€). Sur 10 000 candidats médicaments criblés, 10 feront l'objet d'un brevet et 1 seul deviendra un médicament. Ci-dessous se trouve un schéma simplifié des étapes de la vie d'un médicament (*Figure 3*).

ⁱ Traduction : « L'industrie pharmaceutique est l'une des trois industries basées sur la technologie pour laquelle la valeur du brevet est identique à celle du produit. Les autres sont l'industrie de la chimie et l'industrie des biotechnologies, dont les innovations vont de l'ingénierie des plantes aux produits thérapeutiques utilisés en médecine humaine ».

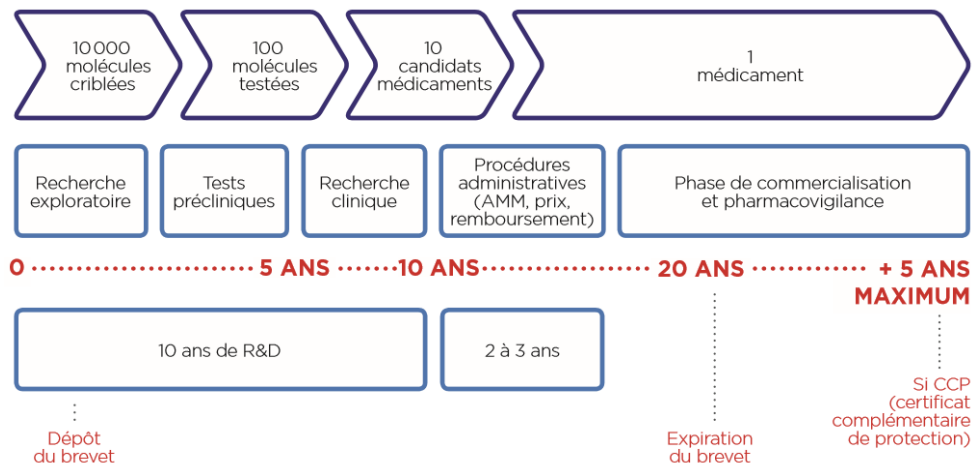


Figure 3 : Schéma de la genèse d'un médicament : De la découverte au produit (Extrait LEEM, bilan économique 2016)

Le processus de découverte d'un médicament est composé de deux étapes : la recherche et le développement clinique via les essais cliniques. Ci-dessous, nous avons rappelé les étapes clés du processus de R&D.

▪ **Les étapes de la recherche :**

- ✓ **1^{ère} étape** : « Target-to-hit » : Identification et validation de la cible thérapeutique.
- ✓ **2^{ème} étape** : « Hit-to-lead » : Synthèse et criblage la molécule ciblant la cible thérapeutique (synthèse chimique, criblage haut débit, production et purification de protéines recombinantes, etc).
- ✓ **3^{ème} étape** : « Lead optimization » : Vérification de l'efficacité pharmacologique de la molécule sur un système biologique et amélioration de la molécule initiale. Cette étape vise à déterminer le « lead », chef de file.
- ✓ **4^{ème} étape** : Etudes précliniques : détermination de l'efficacité, de la toxicité et de la pharmacocinétique (étape ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination) de la molécule dans des modèles *in vivo*. C'est la preuve de concept.

Si les résultats de ces études précliniques sont positifs, le médicament peut entrer dans les phases d'essais cliniques pour être testé chez l'homme. Les essais cliniques sont constitués de 3 phases.

▪ **Les étapes du développement clinique : les essais cliniques**

- ✓ **Phase I** : Etude de la tolérance ou de l'innocuité de la molécule. Des quantités croissantes de la molécule sont administrées à une dizaine de volontaires sains (ou patients pour certaines pathologies). Cette phase permet d'évaluer le profil de tolérance du produit ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

- ✓ **Phase II** : Etude de l'efficacité du produit et de recherche de dose. Elle est divisée en 2 phases. La phase IIa valide l'efficacité de la molécule sur un petit nombre de patients. L'objectif est de choisir quel candidat médicament a la plus forte probabilité de succès pour passer les phases IIb et III, plus coûteuses, du fait du grand nombre de patients inclus. La phase IIb valide les résultats d'efficacité de la phase IIa sur une centaine de patients et détermine la posologie et la forme galénique finale du futur médicament. A ce stade, la molécule est programmée pour devenir un médicament.
- ✓ **Phase III** : Etude « pivot » ou de confirmation. L'efficacité et la tolérance sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Les interactions médicamenteuses et les précautions d'emploi sont aussi analysées. Ces études sont réalisées sur des centaines, voire des milliers de patients.

Si les résultats de la phase III sont concluants, le laboratoire pharmaceutique peut demander une autorisation de mise sur le marché auprès de l'ANSM. Une fois l'AMM obtenue, le médicament est commercialisé et entre dans une étude post-AMM appelée « pharmacovigilance » ou Phase IV. L'objectif de cette phase est de contrôler, tout au long de la vie du médicament, l'apparition d'effets indésirables graves non détectés au cours des essais cliniques afin de s'assurer que la balance bénéfice-risque demeure toujours positive.

- b) Les nouvelles approches et enjeux de la R&D pharmaceutique : L'essor des biotechnologies, de la médecine personnalisée et la transition épidémiologique des pathologies.

Historiquement, la découverte de nouvelles entités thérapeutiques s'opérerait par la sélection aléatoire de molécules chimiques (« *random screening* ») suivant le concept de « *serendipity* » (la découverte inattendue, par hasard) [74]. Ce concept sera à la base de l'utilisation de méthodes dites de « *screening* » permettant de faire le criblage d'un grand nombre de molécules à partir des chimiothèques des firmes. Les méthodes dites rationnelles (« *rational drug design* ») de découverte de médicaments voient le jour avec les avancées réalisées dans le domaine de la biochimie permettant de relier l'activité pharmacologique d'une molécule à sa fixation et son affinité pour un récepteur ou une enzyme. A l'inverse du concept de sérendipité, le « *rational drug design* » commence par déterminer la cible thérapeutique, puis construit, par rapport à cette cible, une molécule chimique via des méthodes de chimie de synthèse ou combinatoire. L'activité biologique de la molécule ainsi créée est par la suite simulée par bioinformatique.

L'émergence des biotechnologies intensifie la conception rationnelle de médicaments en permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de construire de nouveaux types de médicaments : les biopharmaceutiques (p.ex. anticorps monoclonaux, protéines recombinantes).

Cet essor de la biologie moléculaire couplé au développement des sciences dites « OMIQUES » ont permis une meilleure compréhension et identification des mécanismes moléculaires et biologiques à l'œuvre dans le développement de pathologie telle que le cancer ou les pathologies auto-immunes. Tout cela donne lieu au développement de nouveaux outils thérapeutiques spécifiquement conçus pour cibler l'altération pathologique identifiée et tend à créer un type de médecine de plus en plus personnalisée. En effet, en subdivisant la maladie et la population de patients en groupes et en sous-groupes de plus en plus restreints, la médecine personnalisée vise à choisir le traitement le plus adapté pour chaque profil spécifique de maladie. Les cibles thérapeutiques ne se restreignent plus seulement à des neurotransmetteurs, hormones ou enzymes. Le développement de médicaments biopharmaceutiques rend possible le ciblage de différents types cellulaires via l'utilisation d'anticorps monoclonaux, de protéines recombinantes, de thérapie génique ou cellulaire.

Ainsi, on peut distinguer deux types de recherche [75] :

- La recherche transversale issue de la chimie et permettant de créer et cribler un très large nombre de molécules (Criblage à haut débit).
- La recherche spécifique issue des biotechnologies et orientée sur un champ de recherche précis dans le but d'identifier des cibles et d'y construire les molécules correspondantes.

En addition au développement des biotechnologies et de la médecine personnalisée, on peut noter que la transition épidémiologique des maladies liée à l'allongement de la durée de la vie (augmentation de l'incidence des pathologies chroniques : cancers, maladies neuro-dégénératives et cardio-vasculaires) et aux nouveaux modes et conditions de vie des populations ((pathologies mentales (p.ex., dépression), maladies métaboliques (obésité, diabète, etc), maladies liées à l'environnement (asthme, allergies, etc)) introduisent de nouveaux besoins médicaux auxquels les nouvelles approches de R&D pharmaceutique se doivent de répondre. A titre d'exemple, l'OMS a indiqué que sur les 18 000 pathologies recensées, 12 000 n'ont pas encore de réponse médicale satisfaisante [76].

Conclusion de la partie I :

La présentation des données sectorielles et des nouvelles approches de R&D pharmaceutique permettent de mettre en lumière la complexité et l'évolution des processus d'innovation thérapeutique. Ces derniers répondent à une dynamique liant les progrès technico-scientifiques et l'émergence de nouveaux besoins médicaux. Les rendements décroissants de la R&D des grands groupes pharmaceutiques soulignent la nécessité de faire évoluer les stratégies traditionnelles de découverte de médicaments. Dans le même temps, les enjeux de l'innovation en Santé, à la fois sur le plan sanitaire et socio-économique, incitent les pouvoirs publics à coordonner leurs politiques de santé publique à celles de soutien à la recherche biomédicale et à l'innovation thérapeutique. Ces différents paramètres

tendent à redéfinir les interactions entre les multiples acteurs de la santé afin de répondre aux nouveaux besoins médicaux et aux défis de l'innovation thérapeutique.

Ainsi, dans la partie II, nous analyserons dans un premier temps la réorganisation des processus de R&D des industries pharmaceutiques afin de dynamiser leur capacité d'innovation thérapeutique. Puis, nous étudierons le rôle et les actions des pouvoirs publics dans la dynamique et la promotion de l'innovation thérapeutique. Nous terminerons cette partie en faisant la synthèse d'un nouveau modèle de R&D collaboratif, opérant en réseaux et développé à l'intérieur de structures dénommées « pôles de compétitivité en santé » ou « clusters d'innovation biopharmaceutiques ».

PARTIE II : DYNAMIQUE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : LE ROLE DES DIFFERENTS ACTEURS DU MONDE DE LA SANTE

Face aux nouveaux défis et enjeux de l'innovation thérapeutique, quelles sont les stratégies des différents acteurs du monde de la santé ?

I. Stratégie d'innovation thérapeutique mise en place par les compagnies pharmaceutiques : La réorganisation de leur R&D.

Suite à la crise du secteur pharmaceutique au début des années 2000 et de la crise financière de 2008, les laboratoires pharmaceutiques ont eu deux possibilités pour maintenir leur chiffre d'affaires : l'expansion géographique à travers les stratégies de « *pharmerging* » [65] et l'amélioration de la productivité de leur R&D via la réorganisation des processus d'innovations pharmaceutiques. Dans le cadre de cette thèse, nous allons uniquement nous intéresser aux stratégies mises en place pour améliorer la capacité d'innovation thérapeutique des industriels à travers la réorganisation de leur R&D.

Le progrès technologique, le développement de la médecine personnalisée et la transition épidémiologique des besoins en santé ont amené les groupes pharmaceutiques à réorganiser leur service de R&D et leur pratique de gestion de la concurrence. En effet, la complexité des processus biologiques a ouvert la voie à un type de compétition fondée sur l'accès à la connaissance. Cela a induit des mouvements de coopération « recherche public-privé » ou « privé-privé », constituant des réseaux, à l'échelle régionale, nationale, internationale, liant les grands industriels pharmaceutiques aux biotechs et aux institutions de recherche académique, aux hôpitaux et aux universités.

Un nouveau modèle de R&D émerge : l' « *Open Innovation* » ou l' « Innovation Ouverte ».

1. Nouveau modèle de R&D : L' « Open Innovation »

Le concept d' « *Open Innovation* » ou de l'innovation ouverte a été inventé en 2003 par Henry Chesbrough, professeur et directeur du « *Center for Open Innovation* » à Berkeley [77]. Celui-ci le définit comme « *The use of purposive inflows and outflows of knowledge to accelerate internal innovation, and expand the markets for external use of innovation, respectively. Open innovation is a paradigm that assumes that firms can and should use external ideas as well as internal ideas, and internal and external paths to market, as they look to advance their technology* »ⁱ.

L'innovation ouverte peut donc être comprise comme l'antithèse du modèle classique d'innovation fermée, où les activités internes de la R&D conduisent à des produits commercialisés par l'entreprise.

ⁱ Traduction : « L'utilisation de connaissances internes et externes à l'entreprise afin d'accélérer l'innovation interne et d'étendre les marchés commerciaux. L'innovation ouverte est un paradigme où les entreprises peuvent et devraient utiliser les idées aussi bien externes qu'internes, tout comme les moyens internes ou externes de commercialisation, pour promouvoir et diffuser leurs technologies et produits ».

Au contraire, l'innovation ouverte est basée sur le partage, la coopération entre partenaires privé ou public, dans un climat d'échange, d'ouverture et de confiance.

La différence de concept entre l'innovation fermée et l'innovation ouverte est illustrée par Chesbourg sur les deux schémas ci-dessous (Figure 4).

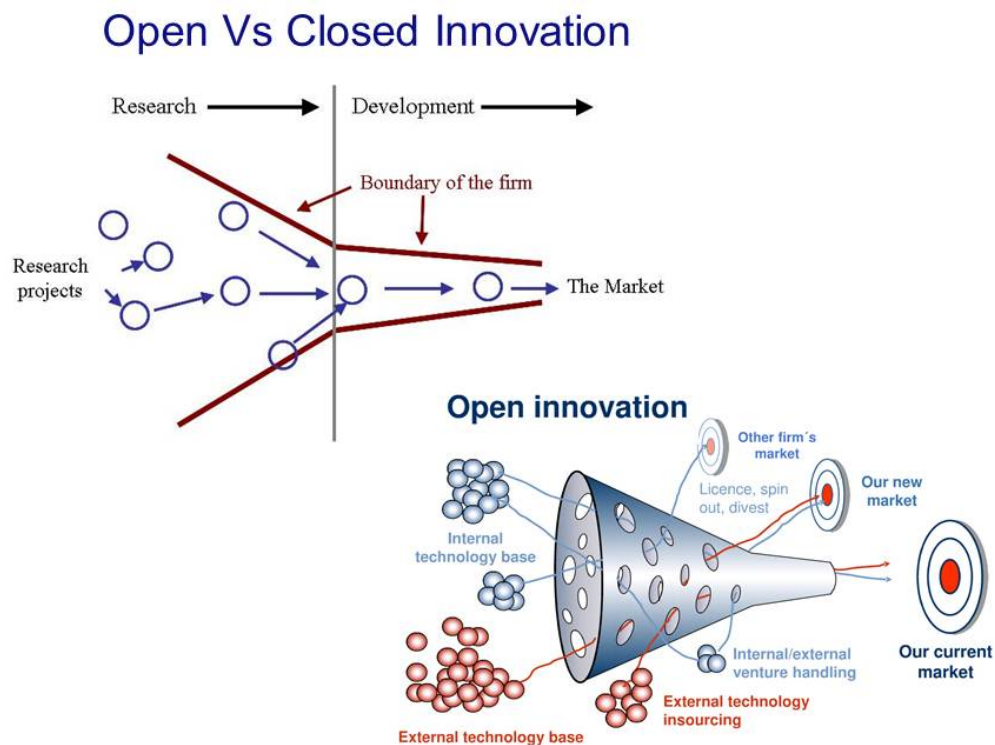


Figure 4 : Schémas illustrant la différence de concept entre l'innovation fermée et ouverte (Extrait de Chesbourg, 2006)

L'innovation fermée est représentée sur la partie haute du schéma : les projets de recherche sont menés uniquement à partir de la connaissance et de la technologie interne à l'entreprise. Selon un processus linéaire fixe, les projets issus de la recherche interne évoluent vers le marché, certains sont sélectionnés pour aboutir, d'autres sont stoppés. Cette forme d'innovation est dite « fermée », dans la mesure où il n'y a qu'une voie possible, pour l'entrée et la sortie du savoir-faire de l'entreprise.

L'innovation ouverte est illustrée en bas du schéma (schéma dit de « l'entonnoir troué »). Dans ce modèle, les projets peuvent être lancés à partir de technologies et de connaissances internes ou externes à l'entreprise. Le partage de ces technologies/connaissances peut se réaliser à tous les stades du processus d'innovation. Les projets lancés peuvent atteindre le marché de différentes façons : licences, spin-offs, ou à partir du marketing interne de l'entreprise.

Concernant la recherche de médicament, le processus de l'« innovation ouverte » permet de construire des stratégies de coopération ou de partenariat entre les acteurs du tissu industriel pharmaceutique et les services publics (recherche académique, hôpitaux, universités) dans le but de dynamiser l'innovation thérapeutique. Au-delà, des partenariats extérieurs, l'« Innovation ouverte » peut aussi se situer au sein même d'une entreprise dans le but d'étendre les collaborations entre différents domaines de compétence (p. ex, les services de R&D, de marketing ou juridique, etc) (Figure 5).

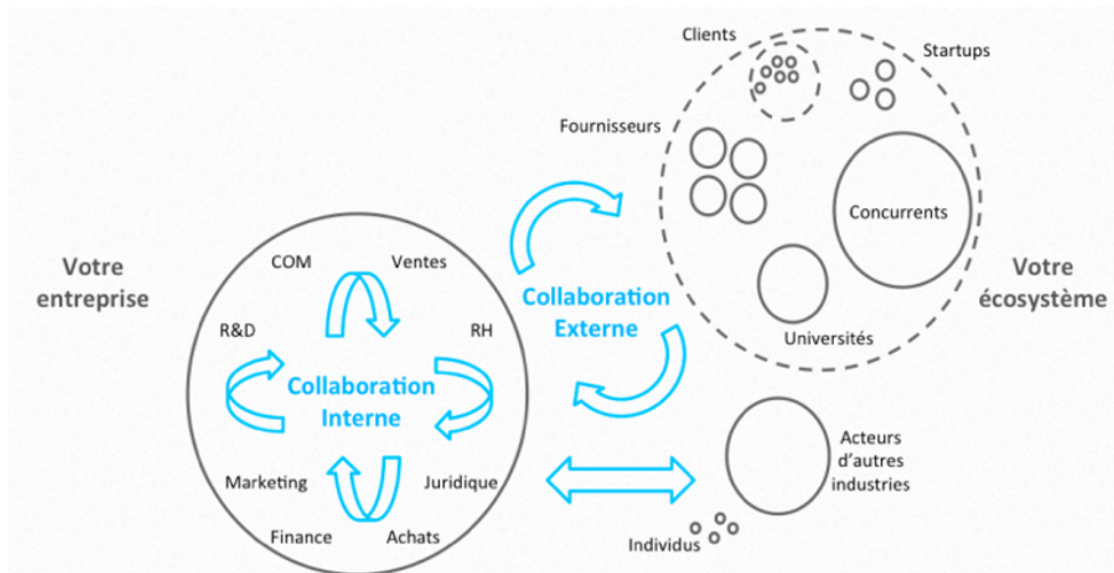


Figure 5 : Schéma illustrant le concept global de l'innovation ouverte (Extrait de Bluenove).

A titre d'exemple, Merck Serono a lancé récemment un grand nombre d'initiatives en innovation ouverte et participative : « *Biopharma Innovation Cup, Open Lab, Open compound sourcing, Open target sourcing, Open Antibody sourcing* » [78]. De nombreuses autres compagnies pharmaceutiques telles que, Roche ou Sanofi, ont aussi mis en place des plateformes d'« *Open Innovation* ».

L'« Innovation ouverte » est-elle réellement efficace pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments ?

2. L'« Open Innovation », un modèle réellement efficace ?

Pour répondre à cette question, il est important de souligner que les laboratoires pharmaceutiques disposent de différents types de stratégies pour augmenter leur capacité d'innovation : les fusion-acquisitions (ou F&A, « *Merge & Acquisitions, M&A* » en anglais), les partenariats « privé-privé » et/ou « privé-public » et leur activité de R&D interne. On peut se demander alors, quelles stratégies semblent la plus efficace pour mettre sur le marché de l'innovation thérapeutique de type « *breakthrough* » (de rupture) répondant à des besoins médicaux non encore satisfaits ?

Une étude récente du cabinet de conseil Novasecta indique que, sur la période 2013-2016, 27% des médicaments « *breakthrough* » autorisés provenaient des stratégies de F&A [68]. A l'inverse, 73% de ces médicaments étaient originaires des stratégies de partenariats et de R&D interne des compagnies (elle-même alimentée par diverses collaborations) (*Figure 6*). Cela démontre, qu'aujourd'hui les partenariats et la R&D interne des entreprises pharmaceutiques permettent de commercialiser un nombre plus important de médicaments innovants. Le concept de l'innovation ouverte semblerait donc particulièrement efficient pour dynamiser l'innovation thérapeutique, notamment par rapport aux stratégies de F&A originellement utilisées.

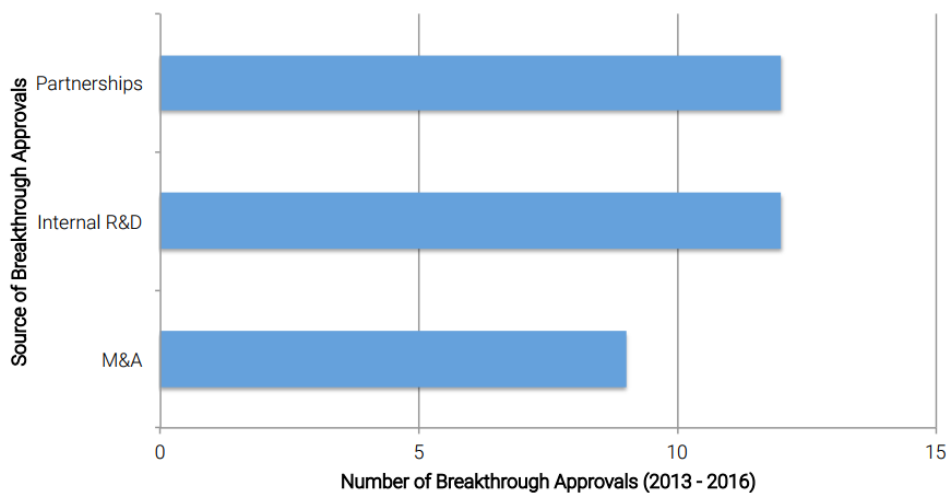


Figure 6 : Nombre et sources des nouveaux médicaments "breakthrough" approuvés par la FDA entre 2013 et 2016 (Extrait de l'étude Novasecta, 2016)

Comment expliquer l'efficacité des stratégies de partenariats et de R&D interne des firmes pharmaceutiques par rapport aux F&A ?

Pour répondre à cette interrogation, une comparaison des différents types de stratégies semble intéressante à réaliser afin de saisir les déterminants essentiels de leur choix. Nous commencerons par analyser les stratégies de F&A et leur impact en termes de capacité d'innovation thérapeutique. Puis, nous étudierons l'évolution de l'organisation interne de la R&D pharmaceutique et les logiques de partenariats.

Les stratégies de Fusion-Acquisitions

Les opérations de F&A correspondent aux différentes caractéristiques de rachat d'une entreprise par une autre entreprise. La société acquise peut soit conserver son intégrité, soit fusionner avec l'entreprise qui l'a acquise.

Selon le LEEM, sur les 5 000 Md\$ de F&A en 2015, le secteur de la santé est celui, qui, en a suscité le plus, soit 724 Md\$. Malgré les F&A récentes, l'industrie pharmaceutique mondiale est peu concentrée (les 5 premiers groupes représentent 22.8% du marché mondial) [79]. L'annexe 3 montre les derniers grands rapprochements des firmes pharmaceutiques.

Les F&A ont deux types d'objectifs :

- **Economique** : L'atteinte d'une taille critique permet aux firmes pharmaceutiques de faire des économies d'échelle (mutualisation des coûts de R&D, augmentation de leur présence sur les marchés, diminution de la pression des systèmes de régulation de prix) mais aussi de s'implanter à l'international (stratégie de « *pharmerging* »).
- **Technologique** : L'acquisition d'une nouvelle technologie (p.ex., acquisition de Biotech) pour palier à ce que les économistes appellent le « *gap d'innovation* » [80] pour rattraper un retard technologique ou s'introduire dans un nouveau domaine thérapeutique.

Beaucoup d'analystes indiquent que les F&A sont des stratégies de court/moyen-terme visant à repeupler rapidement les pipelines et le portefeuille produits des firmes pharmaceutiques lorsqu'une consolidation économique du marché est nécessaire ou lorsqu'un « *gap d'innovation* » est trop important [67, 80, 81]. Dans la revue Nature, Munos fait un état des lieux des F&A et indique que pour les « *Big pharma*s », les stratégies de F&A ne semblent ni augmenter ni diminuer la probabilité de générer des NME (Figure 7).

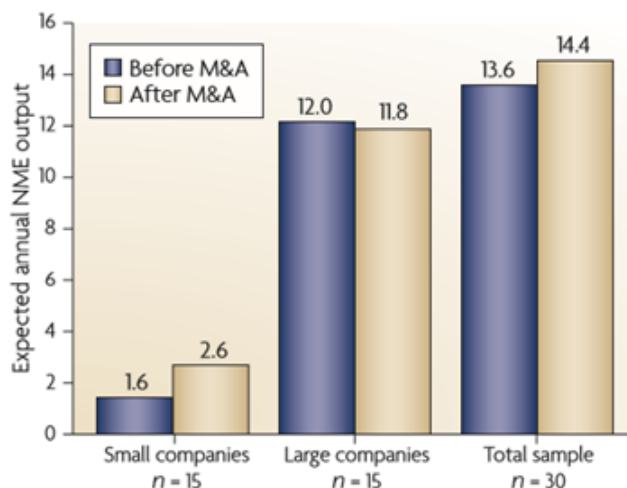


Figure 7 : Impact des F&A sur le nombre de nouvelles entités moléculaires commercialisées (Extrait de Munos, 2009)

Comme dit précédemment, la restructuration de l'activité interne de la R&D et la mise en place de partenariats semblent être une source plus efficace pour dynamiser les capacités d'innovations des entreprises pharmaceutiques.

L'évolution de la R&D des compagnies pharmaceutiques : Entre dynamisme interne de la R&D et logique de partenariats

Dans un rapport du Ministère de l'économie relatif aux mutations de la R&D des compagnies pharmaceutiques, il est noté que la grande force de créativité des nouvelles organisations de R&D des « *Big pharmas* » provient du passage d'un modèle vertical traditionnel à un modèle transversal et plus ouvert sur l'extérieur suivant le concept de l'« *Open Innovation* ». Les deux modèles de R&D sont schématisés sur la *figure 8* [82].

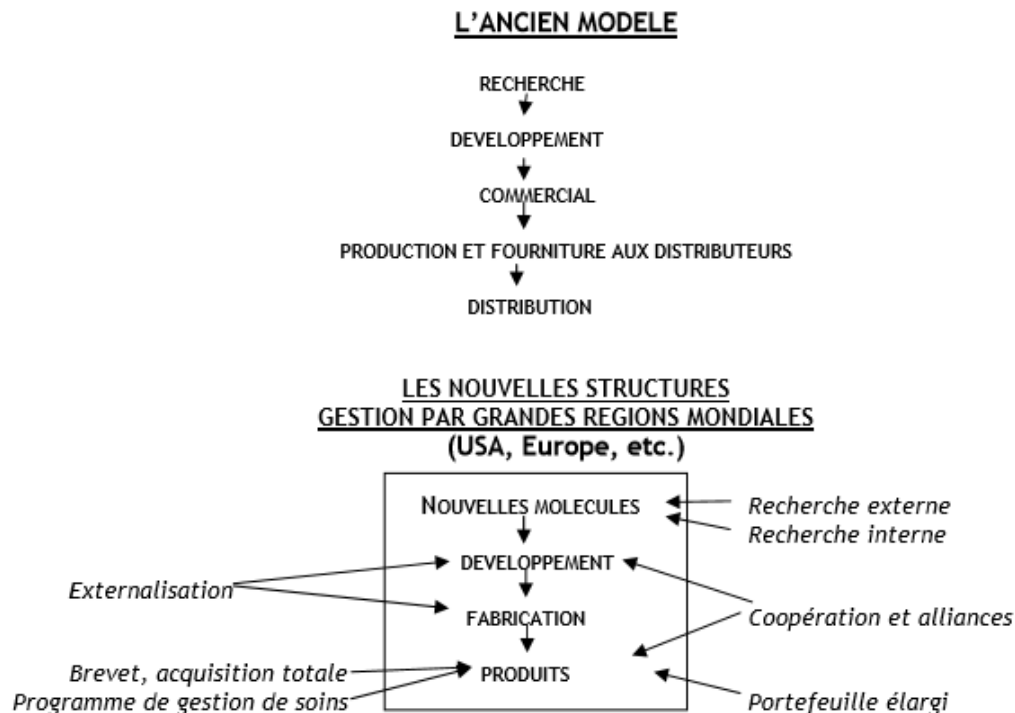


Figure 8 : Illustration de l'ancien et du nouveau modèle de R&D des compagnies pharmaceutiques (Extrait du rapport Weinmann, 2008)

Cette première réorganisation de la R&D pharmaceutique a été lancée dans les années 1990 par la société GSK. Ce modèle depuis a été repris par un bon nombre de sociétés pharmaceutiques. Roche étant le laboratoire pharmaceutique ayant cumulé le plus d'innovations de type « *breakthrough* » sur la période 2013-2016 (5 médicaments « *breakthrough* » en 2016), nous le prendrons comme exemple pour illustrer la réorganisation du modèle de R&D des entreprises pharmaceutiques [68].

3. L'exemple d'une réorganisation de R&D : Hoffmann-Roche, un laboratoire pharmaceutique suisse.

Roche a réalisé une restructuration complète de sa R&D en l'articulant autour de 9 « *Disease Biology Area* » (DBA) : Oncologie, Neurosciences, Maladies infectieuses, Immunologie, Cardiovasculaire & Métabolisme, Ophtalmologie, Hématologie, Hémophilie et Maladie respiratoire [83]. Cette organisation permet à la firme d'être plus opérationnelle face à la complexité des pathologies. Chaque DBA est chargée, dans son domaine thérapeutique, de l'ensemble des activités liées au développement d'un médicament (de la R&D au marketing stratégique). Les DBA sont en concurrence entre eux sur les budgets afin de gagner en compétitivité. Ils fonctionnent comme une start-up en étant autonome afin d'avoir des processus décisionnels plus rapides et une réactivité de recherche plus efficace pour développer des médicaments [84].

Afin de renforcer son activité de R&D, Roche acquiert de petites et moyennes entreprises pharmaceutiques dont l'ensemble est organisé pour travailler en réseau « *networked pharma* ». Ainsi, il fait l'acquisition de Genentech en 1990, lui permettant de prendre une avance considérable dans le domaine des biotechnologies par rapport à la concurrence. En 1997 et en 2002, Roche rachète la société Corange, filiale de Boehringer Ingelheim spécialisée dans les produits diagnostics, et le laboratoire Chugai, spécialisé en oncologie et dans les anticorps monoclonaux. Cet ensemble cohérent d'acquisitions alliant les domaines de la chimie, de la biotechnologie et du diagnostic permet, aujourd'hui, à l'entreprise d'être leader dans les domaines de la médecine personnalisée et particulièrement en onco-hématologie.

A cela s'ajoute des logiques de « *in-licensing* » ou de partenariat (162 à ce jour), comme celui récemment négocié, entre Roche et l'Institut Curie afin d'enrichir les connaissances sur les processus biologiques des cancers et d'améliorer les traitements dans la sphère de l'immuno-oncologie [85]. Aujourd'hui, 36.5% des produits pharmaceutiques vendus par Roche proviennent de stratégies de partenariats ou de « *licensing-in* » et 45% de leur pipeline est issu de partenariats [86].

Parallèlement à la restructuration de l'organisation de la R&D, on assiste à une relocalisation stratégique des sites de recherche. Les recherches médicales et scientifiques sont devenues mondiales. La création de nouveaux centres de R&D est assez rare. Il s'en ouvre principalement en Asie. En 2004, Roche, tout comme Pfizer (2005, Shanghai, Chine), Novartis (2006, Shanghai, Chine) ou Sanofi (2005, Beijing, Chine), a ouvert un centre de R&D en Chine dans le parc de haute technologie de Zhanjiang à Shanghai, plaque tournante de savoir-faire en biotechnologie [87]. Ce nouveau centre permet à Roche, d'un point de vue scientifique, de nouer des liens avec les universités et le tissu industriel local, afin de bénéficier des compétences scientifiques et du savoir-faire technologique de la région. D'un point de vue réglementaire et commercial, la constitution d'un nouveau centre permet au

laboratoire d'établir un dialogue avec les autorités chinoises par rapport aux procédures d'autorisation d'homologation des médicaments et sur la protection de la propriété intellectuelle.

A travers l'exemple de la société Roche, on comprend que l'efficacité de la R&D résulte, aujourd'hui, de la gestion rigoureuse des programmes internes et externes de recherche. Dans ce cadre, il existe une multitude d'options pour maintenir un pipeline et un portefeuille-produit riches et innovants : partenariats, « *licensing-in* », « *licensing-out* », « *spin-off* » ou acquisitions sélectives de produits ou de plateformes technologiques. Le « *licensing* » ou l'acquisition de licences est le fait d'accorder à un partenaire la permission d'utiliser un brevet. Le « *licensing* » est dit « *in* » si l'industriel acquiert les droits de licence d'un partenaire. A l'inverse le « *licensing* » est « *out* » si l'industriel cède ces droits de propriété intellectuelle à un partenaire. Le « *spin-off* » correspond à une nouvelle société totalement indépendante et créée à partir d'une branche d'activité existante préalablement au sein d'un groupe privé ou public.

On peut noter, ici, quelques tendances dans la structuration des nouvelles organisations de R&D :

- Des équipes réduites travaillant sur un domaine thérapeutique particulier (l'exemple des DBA de Roche).
- L'importance de la recherche venant de l'extérieur dans la qualité novatrice des pipelines et des produits.
- L'alignement stratégique de l'ensemble des processus de développement du médicament : recherche, développement clinique, marketing.
- L'externalisation d'activités non stratégiques : *licensing-out*, *spin-off*.
- La régionalisation et l'internalisation de la R&D : Les « *Big pharma*s » tendent à ne plus être perçues comme des sociétés nationales, elles deviennent des « *World research-based pharmaceutical companies* » [88].
- La redistribution des risques financiers liés à la recherche de médicament sur l'ensemble des partenaires.

Enfin, le développement de la médecine personnalisée souligne la nécessité de relier la R&D d'un produit pharmaceutique au patient. En effet, les objectifs de la médecine individualisée visent à acquérir une meilleure compréhension des pathologies en partant du patient et en se focalisant moins sur les modèles d'études *in vivo* traditionnels. Cela suppose que les industriels, ainsi que la recherche translationnelle, aient un accès au patient. Ce nouveau modèle de médecine tend donc à rapprocher les industriels aux mondes hospitalo-universitaires et académiques. D'ailleurs, certaines personnalités, comme Elias Zerhouni, président R&D de Sanofi, considèrent qu'il faudrait réaliser des études cliniques dès la « *phase zéro* », c'est-à-dire, avant même d'avoir un médicament à tester, pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques à partir des échantillons de patients.

Cette nouvelle dynamique d'innovation ouverte sur les partenaires académiques représente pour la recherche publique, le monde hospitalo-universitaire et les offices de transfert de technologies une opportunité et un défi. En effet, l'objectif est de décloisonner les relations entre les acteurs et de développer des initiatives de coordination et de coopération. Pour les professionnels du transfert de technologies, l'enjeu est de taille. Ils devront, en effet, réussir à comprendre et faire la synthèse entre les demandes, industrielles ou sociétales, et les contraintes liées à la réglementation et aux droits de propriété intellectuelle. Pour les pouvoirs publics, les défis consisteront à mettre en place et coordonner les politiques de santé publique et de soutien à l'innovation et à organiser les structures permettant aux mondes académiques et industriels de se rapprocher. Dans ce cadre, quelle est la politique de recherche publique et d'innovation menée par l'Etat ? Comment la recherche académique est-elle valorisée et comment coopère-t-elle avec le monde industriel ? Quel est la stratégie de l'Etat pour organiser un système d'innovation collaboratif et ouvert ?

II. Stratégies mises en place par les pouvoirs publics pour dynamiser l'innovation thérapeutique.

Après avoir décrit les nouvelles stratégies mises en place par les industriels de la santé, et en particulier leur nouveau modèle de R&D ouvert et collaboratif, nous étudierons, dans cette partie, le rôle des pouvoirs publics dans la dynamique de l'innovation thérapeutique. Pour cela, nous commencerons par un état des lieux des politiques de recherche et d'innovation menées en France pour soutenir l'innovation biomédicale. Les atouts et les moyens de la France dans le secteur de l'innovation biopharmaceutique seront exposés. A travers la description des stratégies mises en place par l'Etat pour dynamiser l'innovation, nous introduisons le concept de « cluster d'innovation » ou « pôle de compétitivité en santé ». Ces structures basées sur un système d'innovation collaborative et ouverte nous permettront, dans la dernière partie de ce travail, de déterminer les leviers potentiels de la France en matière d'innovation thérapeutique à travers l'analyse de bioclusters internationaux dont les performances innovantes sont de renommée mondiale.

1. Etat des lieux des politiques publiques de soutien à l'innovation

Depuis la loi du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur, la recherche et l'innovation (ESR), la France s'est dotée d'un « *Livre Blanc* » de l'ESR [89, 90]. Le Livre Blanc définit les stratégies nationales, élaborées entre 2013 et 2016, de recherche (SNR) [91], de l'enseignement supérieur (StraNES) [92], des infrastructures de recherche (SNIR) [93] et de culture scientifique, technique et industrielle (SNCSTI) [94] de la France et précise les mesures mises en place dans le cadre de ces stratégies ainsi que les moyens nécessaires. Ces stratégies constituent le cœur du pilotage stratégique

de l'Etat en matière de politique d'enseignement supérieur, de recherche et d'innovation pour l'horizon 2020ⁱ.

En addition au « *Livre Blanc* », la France s'est dotée d'un agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation nommé « *France Europe 2020* » [95] et élaboré en cohérence avec le programme cadre européen « *Horizon 2020* » [96]. Cet agenda stratégique a pour objectif de répondre aux enjeux sociétaux, scientifiques et technologiques et de relever les défis de la compétitivité à l'international. L'agenda « *France Europe 2020* » vise à orienter durablement la politique publique de soutien à la recherche et à l'innovation et à pleinement positionner l'Etat dans son rôle d'état stratège en lui permettant (i) de fixer les priorités des programmes nationaux, (ii) de simplifier les organisations et d'optimiser l'évaluation et les indicateurs de la recherche, et (iii) de coordonner les programmes de recherche au niveau européen afin d'intégrer notre recherche dans un réseau partenarial européen. L'agenda stratégique « *France Europe 2020* » mobilise les différents acteurs européens sur neuf grands défis sociétaux listés ci-dessous :

- Gestion sobre des ressources et adaptation au changement climatique
- Energie propre, sûre et efficace
- Renouveau industriel
- Santé et bien-être
- Sécurité alimentaire et défi démographique
- Mobilité et systèmes urbains durables
- Société de l'information et de la communication
- Sociétés innovantes, intégrant et adaptatives
- Une ambition spatiale pour l'Europe

Concernant le domaine de la santé, en 2013, le Comité stratégique de filière des industries et technologies de la santé, présidé par les ministres de la santé, de l'économie et de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, et en présence du président du G5 Santéⁱⁱ [97] a affirmé le caractère stratégique de la filière Santé [98].

Le comité a souligné que face à la croissance de la demande en matière de santé (allongement de l'espérance de vie et développement des pays émergents), la constitution d'un tissu industriel compétitif dans le domaine de la Santé était un enjeu stratégique pour la France. Pour ce faire, le comité inscrit son action dans le cadre de la stratégie nationale de santé et l'agenda stratégique de la

ⁱ L'élaboration du Livre Blanc repose sur une large consultation publique de la communauté scientifique et universitaire, des partenaires sociaux et économiques, des pôles de compétitivité, des représentants d'associations, des administrations et des services publics et collectivités territoriales et de la société civile.

ⁱⁱ Le G5 Santé est un cercle de réflexion rassemblant les principales entreprises françaises : BioMérieux, Sanofi, Pierre Fabre, Servier, Ipsen, etc.

recherche au service d'une politique de santé publique centrée sur le patient, la sécurité et l'accès équitable à l'innovation médicale.

L'enjeu est de développer une filière industrielle française adaptée aux mutations du monde médical et aux besoins de santé d'aujourd'hui et d'anticiper ceux de demain : vieillissement, maladies chroniques et multifactorielles, maladies émergentes [98].

Afin d'assurer la coordination des stratégies nationales de santé, de recherche et d'innovation, de nombreuses mesures, précédemment décrites dans la partie I, ont été mises en place telles que : La création d'un comité interministériel pour la santé (juin 2014) [2, 99], la création d'une délégation à l'innovation en santé (septembre 2016) [16] et l'adoption du Plan « Médecine du futur » (avril 2017) [17].

Dans l'optique de relever les défis, aussi bien sanitaires que socio-économiques, de l'innovation thérapeutique, nous allons maintenant détailler les atouts dont disposent la France dans le secteur biomédical et les moyens alloués au soutien de l'innovation.

2. Les atouts et les moyens de la France dans le secteur de l'innovation biopharmaceutique.

Comme le souligne la Commission Innovation installée par le président de la République le 18 avril 2013, « *la France dispose d'atouts nombreux et réels* » en matière d'innovation en santé que nous aborderons dans cette partie sous forme de différents points [100]:

- L'excellence de notre recherche publique biomédicale.
- La présence d'un marché intérieur dynamique dans le secteur de la santé.
- La présence d'un écosystème favorable à l'innovation à travers les réformes et dispositifs mis en place par l'Etat et la promotion de clusters d'innovation biopharmaceutique : les pôles de compétitivité en santé.

a) L'excellence de notre recherche publique biomédicale, l'une des meilleures au monde

D'après, l'Observatoire des Sciences et des Techniques (OST), la France se place au cinquième rang mondial de la production scientifique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé [101, 102]. Aussi, l'OST notifie que « *les publications des grands organismes de recherche biomédicale français ont un indice d'impact supérieur à 1, c'est-à-dire que leur influence mesurée par citations se situe au-dessus de la moyenne internationale* » [101].

Ces dix dernières années, la recherche biomédicale française a été récompensée par :

- **Deux prix Nobel de médecine-physiologie** : en 2008, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier sont récompensés pour leurs travaux sur le virus de l'immunodéficience humaine ; en 2011, Jules Hoffman est primé pour ses recherches sur le système immunitaire inné.
- **Deux prix Albert-Lasker pour la recherche médicale clinique** : en 2007, Alain Carpentier est récompensé pour le développement d'un cœur artificiel orthotopique, autorégulé et bioprothétique ; en 2014, Alim-Louis Benabid est primé pour le développement de la technique de stimulation cérébrale profonde pour le traitement de la maladie de Parkinson.
- **Un prix Breakthrough dans les sciences de la vie** : en 2015, décerné à Alim-Louis Benabid pour ses travaux sur la maladie de Parkinson.

De plus, les équipes de recherche française des CHU ont réalisé plus de 100 premières mondiales. A titre d'exemple, on peut citer en 2017, la première mondiale de rémission des signes de la drépanocytose chez le premier patient au monde traité par thérapie génique (essai clinique coordonné par le Pr Marina Cavazzana à l'hôpital Necker AP-HP) [103].

Selon le Ministère de l'ESR, la recherche publique dans le domaine biomédical mobilise environ 22% du potentiel national de recherche, soit 6 000 chercheurs et 11 500 enseignants-chercheurs, auxquels s'ajoute un volume quasi-équivalent de doctorants, post-doctorants et contractuels [104].

Comme l'indique le rapport de l'OPECST sur l'innovation, cette recherche biomédicale de qualité est assurée par l'organisation des structures et des financements de la recherche publique.

Les structures de la recherche publique

La recherche publique française dispose de différents niveaux d'interventions, la recherche fondamentale et la recherche clinique, étudiées au sein de différents organismes de recherche :

- Les établissements publics de recherche : l'INSERM (1964), le CNRS (1939), l'IRD (1943) ...
- Les centres hospitalo-universitaires (CHU) : centre d'investigation clinique (1992), Unités de recherche clinique (2002), Instituts hospitalo-universitaires (2011).
- Les universités : Communautés d'universités et établissements (ComUE, 2013).

Dans l'optique d'améliorer le pilotage stratégique de la recherche biomédicale entre les différents acteurs de la recherche publique, il a été créé en 2009, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) [102]. Cette organisation rassemble les neuf grands acteurs de la recherche biomédicaleⁱ et vise à (i) accroître les performances de la recherche française en favorisant la coordination des programmes scientifiques et la mise en œuvre opérationnelle de la recherche biomédicale, (ii) donner un nouvel essor à la recherche translationnelle en accélérant le transfert des

ⁱ AVIESAN regroupe le CEA, le CNRS, l'INRA, l'INRIA, l'INSERM, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des Présidents d'Université et la Conférence des directeurs généraux de CHRU.

connaissances fondamentales vers leur applications cliniques (iii) assurer la valorisation clinique, économique et sociale des connaissances, en facilitant notamment les partenariats industriels [102].

Le financement de la recherche publique

Les structures de recherche publique sont soutenues par différentes sources de financement évoluant au fur et à mesure des stratégies nationales de recherche et d'innovation.

D'abord, les laboratoires de recherche sont dotés de financement récurrent s'inscrivant dans le cadre des contrats quinquennaux de la recherche. Tous les cinq ans, les laboratoires sont évalués selon des critères de performance (p.ex., nombre de chercheurs publiant) pour l'attribution de ces financements [105].

Selon les rapports de la commission nationale d'évaluation des politiques d'innovation et de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur l'innovation, le mode de financement de la recherche française « a été marqué par la croissance du financement sur projet, notamment via la mise en place de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) et les appels d'offre dénommés « Plan Campus » et « Grand Emprunt » ou « Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) » [106, 107].

Créer en 2005, l'ANR est un établissement public placé sous la tutelle du ministère de la recherche [108]. L'ANR a pour mission de mettre en œuvre le financement de la recherche sur projet en France. Ses objectifs sont de (i) contribuer au développement des sciences et des technologies, (ii) favoriser la créativité, le décloisonnement et les partenariats, (iii) cibler les efforts de recherche sur des priorités sociétales et économiques définies par les stratégies nationales de recherche et d'innovation et (iv) intensifier les interactions entre disciplines et les liens public-privé. L'ANR participe également à la gestion des projets de grande envergure dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) initié en 2010 sous le terme de « Grand emprunt » et piloté par le Commissariat Général à l'Investissement (CGI).

Depuis 2016, l'ANR est dotée d'un plan d'action s'inscrivant dans le cadre fixé par l'agenda stratégique « France Europe 2020 ». Le bilan d'activité de l'ANR indique que pour l'année 2016, l'agence disposait d'un budget d'intervention de 595,9 M€, dont 457,6 M€ ont été alloués sur des appels à projets (1 257 projets financés) [109]. Le projet de loi de finances pour 2017 de l'ESR annonce une hausse des crédits d'intervention de l'ANR en 2017 à 673,2 M€ [110].

En addition à l'ANR, l'Etat a lancé en 2008 le « Plan Campus » destiné à rénover le patrimoine universitaire dans l'objectif de renforcer la compétitivité internationale de nos universités [111]. De plus, les PIA ont pour mission d'investir dans l'ESR, dans l'industrie et les PME afin de favoriser l'excellence (p.ex., via la création d'initiatives d'excellence (IDEX), de laboratoires et d'équipements d'excellence (LABEX-EQUIPEX)), l'innovation et la coopération (p.ex., création des sociétés de

transfert technologique (SATT)). Depuis sa création 47 Md€ ont été investis (le PIA1 était doté de 35Md€ (2010), le PIA2 de 12Md€ (2014)). En 2016, le président de la république a annoncé le troisième PIA avec une dotation de 10 Md€ supplémentaire [112, 113].

Selon le ministère de l'ESR, la recherche biomédicale dispose directement de 2,4 Md€ des PIA pour financer le programme Santé et Biotechnologies (doté de 1,55Md€ et destiné à financer des plateformes technologiques de pointe) et le développement d'instituts hospitalo-universitaires (dotation de 850 M€). En addition de ces investissements directs, la recherche biomédicale bénéficie de l'ensemble des investissements des appels à projets du PIA (les équipements/laboratoires d'excellence, les instituts de recherche technologique). A cela, s'ajoute l'apport financier annuel de l'Etat et de la sécurité sociale dans la recherche biomédicale qui est de l'ordre de 3,8 Md€ [104].

b) Un marché intérieur dynamique dû à notre système de santé

Un deuxième atout de la France en matière d'innovation biomédicale et thérapeutique a été souligné par le rapport Gallois et celui du comité stratégique de filière des industries et technologies de santé [12, 39]. Ces rapports indiquent que, de par sa taille et sa solvabilité, le système de santé français est adapté pour soutenir l'essor d'industries de santé et l'effort d'innovation biopharmaceutique. En effet, le marché français est le deuxième marché européen du médicament après l'Allemagne et le 5^{ème} marché mondial [45]. Cela confère au marché intérieur français une taille significative favorisant le développement d'un tissu industriel et de services de santé [114]. De plus, la présence d'un système d'assurance maladie induit la solvabilité du secteur, offrant aux industries de la santé un marché naturel de débouchés favorisant l'innovation.

c) Un écosystème favorable à l'innovation

La présence d'un écosystème favorable à l'innovation représente la troisième force de la France en matière d'innovation. Souligné par de nombreux observateurs, la mise en place de réformes et de dispositifs de soutien à l'innovation ainsi que l'émergence de clusters d'innovation biopharmaceutique labélisés « pôles de compétitivité en santé » (p.ex., Eurobiomed en PACA) offrent à la France un véritable potentiel d'innovation dans le secteur biomédical [12, 13].

Les réformes et dispositifs mis en place pour le soutien à l'innovation

Dans un rapport datant de 2016, la commission nationale d'évaluation des politiques d'innovation fait la synthèse des différentes réformes et dispositifs de soutien à l'innovation mis en place par l'Etat, ses opérateurs et les collectivités territoriales, afin de renforcer la qualité des écosystèmes d'innovation en France [107]. La commission indique qu' « en quinze ans, le soutien financier à l'innovation par les

pouvoirs publics a doublé en euros constants » et qu' « *aujourd'hui dix milliards d'euros, soit un demi-point de PIB, sont consacrés au soutien de l'innovation* » [107]. En France, les politiques d'innovation et de recherche ont été cadrées au sein de différentes réformes telles que :

- La loi Allègre sur l'innovation et la recherche de 1999 permettant notamment aux universitaires et aux chercheurs de créer des entreprises et de déposer des brevets [115].
- Le Pacte pour la recherche et la loi d'orientation et de programme pour la recherche de 2006 fixant l'objectif d'une augmentation des moyens financiers accordés à la recherche [116].
- Le Programme d'Investissement d'avenir de 2010 assurant le financement des investissements innovants et prometteurs pour la France [117].

Le rapport fait l'état des lieux des différents dispositifs de soutien à l'innovation mis en place par l'Etat. Les multiples dispositifs nationaux d'aide à l'innovation répondent à cinq objectifs principaux :

- **Augmenter les capacités privées en R&D** : Crédit d'Impôt Recherche (CIR, 1983), Convention industrielle de formation par la recherche entreprise (CIFRE, 1981).
- **Accroître les retombées économiques de la recherche publique** : Sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT, 2010), INSERM Transfert (2000).
- **Développer les projets de coopération entre acteurs, les réseaux** : Fonds unique interministériel (FUI, 2006), Institut de recherche technologique (IRT, 2010).
- **Promouvoir l'entrepreneuriat innovant** : Jeune entreprise innovante (JEI, 2004), Fonds national d'amorçage Initiative technologique conjointe (ECSEL, 2010), Fonds Accélération Biotech Santé (2016).
- **Soutenir le développement des entreprises innovantes** : Fonds national d'innovation (FNI, 2013), Crédit impôt innovation (CII, 2013).

Les différents dispositifs juridiques, fiscaux et financiers mis en place depuis le début des politiques de soutien à l'innovation sont listés dans *l'annexe 4*.

Les politiques d'innovation visant à valoriser les découvertes issues de la recherche académique et à soutenir l'effort de R&D des entreprises ont apporté à la France un écosystème favorable à l'innovation. Cet environnement propice à la recherche et à l'innovation a été accentué par la volonté politique de faire émerger des clusters d'innovation biopharmaceutiques ou pôles de compétitivité en santé. La politique des pôles de compétitivité en santé, que nous allons développer plus en détail dans la suite de cette thèse, a été récemment renforcé avec le lancement du Plan « *Médecine du futur* » (avril 2017) [17].

III. L'émergence des clusters d'innovation biopharmaceutique ou pôles de compétitivité en santé : Vers un écosystème d'innovation collaborative ?

1. Présentation générale des pôles de compétitivité en santé

Les exemples de la « *Silicon Valley* » dans le secteur des biotechnologies et des technologies de la communication [118], ou encore de Cambridge dans le domaine biomédical, suggèrent que l'innovation est fortement liée à l'existence d'écosystèmes (ou clusters) performants regroupant sur un même territoire des organismes de recherche, des universités, des entreprises petites ou grandes et des investisseurs impliqués dans un même secteur d'activité.

Y-a-t'il une théorie sous-tendant l'émergence de clusters d'innovation ou pôle de compétitivité ?

Le concept de pôle de compétence ou de compétitivité a été développé en 1947 par Michael Porter, un économiste américain et professeur de stratégie d'entreprise de l'université d'Harvard. D'après sa théorie, la concentration sur un même territoire de compétences et d'activités dans un domaine précis jouerait un rôle de catalyseur à l'innovation. Selon l'économiste, la densité d'acteurs et d'activités serait elle-même génératrice d'innovation de part la multiplicité d'interactions formelles et informelles entre les acteurs, soutenues par la proximité géographique, et justifierait l'implantation d'activités complémentaires telles que le capital-investissement et différents types de services (p.ex., des services juridiques, de ressources humaines ou encore marketing) afin de faciliter le développement d'entreprises innovantes. Dans les années 1990, la théorie de Porter a connu une grande popularité lorsque l'économiste la modélisa et représenta le fonctionnement des clusters sur un schéma dénommé le « *Diamant* » ou « *losange* » de Porter représenté ci-dessous [119, 120]:

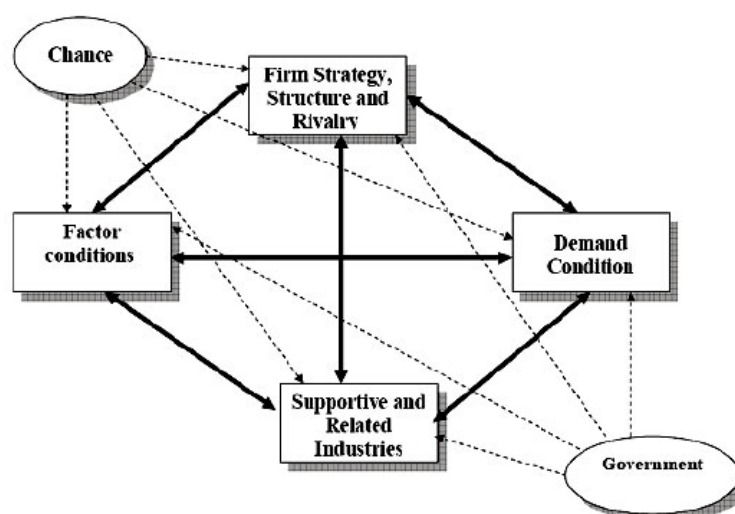


Figure 9 : Modèle du Diamant de Porter (Extrait de J. Technol. Manag. Innov, 2008)

Les différentes dimensions du « diamant » de Porter illustrées sur ce schéma sont :

- « **Firm Strategy, Structure and Rivalry** » : correspond aux entreprises impliquées dans la réalisation de produits et des procédés identifiant le secteur d'activité du cluster.
- « **Supportive and Related Industries** » : sont des sociétés fournissant des produits ou des procédés permettant l'interconnexion des différents acteurs du cluster.
- « **Factor conditions** » : sont les éléments de l'environnement structurel (université, formation, institution, infrastructure).
- « **Demand Condition** » : sont les demandes spécifiques permettant les activités et la croissance externe du cluster.

L'ensemble de ces structures est influencé par deux variables exogènes : l'Etat et la chance.

- l'Etat à travers ses politiques publiques (p.ex., stratégies nationales de recherche, d'innovation, d'enseignement supérieur) qui, dans ce modèle, doivent contribuer au développement d'un environnement favorable à l'innovation.
- La chance qui se compose de facteurs non prédictibles tels qu'une nouvelle invention, des décisions politiques ou encore des changements techniques radicaux.

Qu'est-ce qu'un cluster d'innovation biopharmaceutique labélisé pôle de compétitivité en santé en France ?

D'après France Clustersⁱ, les clusters sont des réseaux regroupant, sur un territoire et une thématique donnée, des entreprises petites et grandes, et des partenaires pouvant être académiques, universitaires ou émanant des pouvoirs publics nationaux ou régionaux. Selon leur label, les clusters portent des noms différents : « *Pôle de compétitivité* » ou « *Grappe d'entreprise* » par exemple [121].

Selon la définition donnée par la Délégation interministérielle à l'aménagement du territoire et à l'attractivité régionale (DATAR), le label « pôle de compétitivité » correspond à « *un rassemblement, sur un territoire bien identifié et sur une thématique ciblée, d'entreprises petites, moyennes ou grandes, de laboratoires de recherche et d'établissements de formation* » [122]. La mise en place des pôles de compétitivité a été lancée par le Comité interministériel d'aménagement et de développement du territoire en 2004 et vise à accroître la compétitivité de la France en matière d'innovation.

Dans le domaine des biotechnologies et de la santé, la France dispose en 2017 de 7 pôles de compétitivité en santé : Alsace BioValley, Atlanpole Biothérapies, Cancer-Bio-Santé, Eurobiomed, Lyonbiopôle, Medicen Paris Region, Nutrition Santé Longévité [122].

ⁱ France Clusters est le réseau national des clusters, des pôles de compétitivité et des grappes d'entreprises.

Quelle stratégie pour les pôles de compétitivité ?

Au sein des pôles, l'innovation est développée selon un mode collaboratif s'intégrant pleinement dans une logique d'innovation ouverte. L'objectif des pôles de compétitivité est d'organiser et de structurer cette innovation ouverte en facilitant, à la fois, le rapprochement des adhérents entre eux afin qu'ils élaborent des projets de recherche collaboratifs, mais aussi, en mettant en relation les adhérents avec les acteurs du transfert de la recherche et de l'innovation telles que les SATT, ou les instituts de recherche technologique. Ainsi, de par leur organisation et structure, les pôles de compétitivité sont le support d'une innovation à la fois technologique et organisationnelle.

Chaque pôle élabore sa propre stratégie à cinq ans, ce qui lui permet de :

- Mettre en place des partenariats entre les différents acteurs du pôle.
- Faire émerger des projets collaboratifs stratégiques de R&D pouvant bénéficier d'aides publiques.
- Favoriser un environnement propice à l'innovation en conduisant des actions d'animations et d'accompagnement des adhérents du pôle sur des thématiques telles que l'accès au financement privé, le développement à l'international, la propriété intellectuelle, etc.

Quel est le rôle de l'Etat dans le soutien financier des pôles ?

D'après le ministère en charge de la politique des pôles de compétitivité, « *l'Etat s'attache à promouvoir un environnement global favorable aux entreprises et à l'innovation et à soutenir l'effort de recherche et de développement déployé au sein des pôles de compétitivité* » [122]. Ainsi, l'Etat accompagne au niveau national et régional le développement des pôles en soutenant financièrement leurs projets via différents types d'aides telle que les fonds unique interministériel (FUI) et en impliquant différents partenaires tels que l'ANR, bpifrance (banque publique d'investissement) ou encore la CDC (Caisse des dépôts et consignations).

Comment la performance des pôles de compétitivité en santé est-elle évaluée?

Le développement des politiques publiques favorables à l'émergence de clusters a mené, ces dernières années, à une multiplication d'études évaluant la performance économique des pôles [123-125]. L'évaluation des pôles de compétitivité permet notamment aux pouvoirs publics de proposer des recommandations et d'éventuellement réadapter les politiques publiques mises en place. Pour évaluer les performances des pôles de compétitivité, les pouvoirs publics se basent sur différents niveaux d'indicateurs de performance économique [122, 126] :

- **La dynamique du cluster** : Nombre d'emplois créés, nombre d'entreprises établies.

- **Les catalyseurs du cluster** : Levée de fonds publics et privés, les conditions générales, organisation du cluster (p.ex., services support à l'innovation : présence de sociétés de transfert de technologies, de conseil).
- **La productivité du cluster** : Les revenus issus des produits, services ou technologies, les revenus des activités de licences, le nombre de produits, services ou technologies développés et mis sur le marché.

Les indicateurs de performance économique, listés ci-dessus, offrent la possibilité d'évaluer et de comparer statistiquement les clusters biopharmaceutiques (emploi, innovation et productivité). Néanmoins, ils ne permettent pas d'identifier la nature des déterminants clés de succès des clusters biopharmaceutiques dans leur capacité à innover, support de leur performance économique. L'identification de la nature des déterminants clés de l'innovation biopharmaceutique sera réalisée dans la dernière partie de ce travail.

Afin d'illustrer le rôle des clusters biopharmaceutiques, nous concluons cette partie en décrivant un exemple de pôle régional de compétitivité en santé français, Eurobiomed, Biocluster Méditerranée.

2. L'exemple d'un pôle de compétitivité en santé français : Eurobiomed, Biocluster Méditerranée

Labélisé pôle de compétitivité en santé en 2009, Eurobiomed réunit l'ensemble des acteurs de la filière santé des régions Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Basé à Marseille, Montpellier et à Nice/Sophia Antipolis, Eurobiomed est actuellement présidé par Xavier Tabary et dirigé par Emilie Royere [127].

Fonctionnant comme un collectif, il offre à chaque adhérent un management de projet au standard industriel (études, conseil, appels d'offre, ingénierie administrative et financière), un espace d'échange (plus de trente événements par an : Biorezo™, carrefour EUROBIOMED, rencontres thématiques, rencontres investisseurs, workshops), et un lien avec les acteurs institutionnels et les investisseurs (régionaux, nationaux ou internationaux).

EUROBIOMED articule son action au service de l'innovation en santé autour de 4 axes métiers que sont les médicaments, le diagnostic, les dispositifs médicaux implantables et l'E-santé. Le pôle vise à répondre aux enjeux de la médecine personnalisée, des pathologies chroniques, des maladies rares et du vieillissement à travers ses différents domaines d'activités listés ci-dessous [127]:

- Les maladies infectieuses, tropicales et émergentes.
- Les maladies rares et orphelines.
- Les dispositifs médicaux
- L'immunologie et ses applications thérapeutiques
- Les pathologies neurologiques, le vieillissement et le handicap

Chiffres clés (en date d'août 2016)

EUROBIOMED regroupe 261 adhérents, dont 220 entreprises (dont 57 entreprises sur le territoire) et une vingtaine d'organismes de recherche et formations (8 universités, plus de 400 laboratoires de recherche, 4 CHU et une direction interrégionale des recherches cliniques). Plus de 650 chercheurs, industriels et académiques sont impliqués dans les projets [127].

Depuis sa création :

- 160 projets de R&D représentant 585 M€ d'investissement dont 285 millions € provenant de fonds publics.
- 70 projets ont abouti à 73 produits, 14 prototypes, 6 services et à la création de 11 entreprises.
- 33 projets ANR ont donné lieu à 5 produits, 4 prototypes, 1 service, 63 brevets et 10 concessions de licences.
- Environ 700 emplois directs ont été créés et 2100 emplois indirects au sein de l'écosystème d'Eurobiomed.

Les missions d'EUROBIOMED

EUROBIOMED met à disposition des ressources et propose des solutions dédiées aux chercheurs, aux cliniciens, aux entrepreneurs et aux industriels de la filière santé. L'objectif est de les aider à innover, à se financer et à se développer afin d'atteindre leur objectifs stratégiques et commerciaux pour, *in fine*, améliorer la prise en charge et la vie des patients. Les missions du pôle EUROBIOMED se structure autour de 3 axes [127]:

- Développer la filière santé dans le sud de la France :
 - ✓ Animation et mise en réseau des membres visant à renforcer l'écosystème
 - ✓ Développement de collaborations nationales et internationales
 - ✓ Représentation de la filière vis-à-vis de tous les tiers (pouvoirs publics, international)
- Proposer un accompagnement personnalisé aux entreprises :
 - ✓ Analyse stratégique
 - ✓ Financement et aide à la levée de fonds
 - ✓ Développement commercial et international
 - ✓ Stratégie règlementaire
 - ✓ Industrialisation et production
- Structurer et accompagner le financement de projets public-privé de R&D
 - ✓ Veille sur les appels à projets
 - ✓ Identification de partenaires
 - ✓ Accompagnement au montage et au financement du projet
 - ✓ Suivi de projet jusqu'à la commercialisation

Les stratégies du pôle EUROBIOMED

Afin de répondre aux différents objectifs cités ci-dessus le pôle à mis en place différents types de stratégies afin de favoriser une innovation collaborative et le développement d'entreprises innovantes [127]. Ainsi nous retrouvons :

- **Des programmes pour la compétitivité des entreprises:**
 - ✓ Le programme « *CellComp* » offrant un accompagnement personnalisé aux entrepreneurs durant toutes les étapes du développement de l'entreprise innovante (analyse stratégique, financement, aide à la levée de fonds, stratégies réglementaires, etc).
 - ✓ Le programme labélisé « *GO4BioBusiness* » résultant de l'association du pôle EUROBIOMED et de l'association Grand Luminy technopôle. Ce programme, financé par la région PACA, accompagne la création et accélère le développement des entreprises à fort potentiel du territoire et favorise l'implantation d'entreprises exogènes. Pour cela, le programme dispose de deux niveaux d'intervention, l'accélération de l'amorçage des entreprises (*dispositif appelé « StartINBioBusiness »*) et le franchissement des paliers critiques des entreprises de moins de cinq ans (*dispositif nommé « BoostINBioBusiness »*).
 - ✓ Le programme labélisé « *Pass French Tech* ». Ce label est attribué aux entreprises innovantes en hyper-croissance et à très fort potentiel de développement, notamment à l'international. Le label permet aux sociétés labélisées d'augmenter leur visibilité, d'appartenir à une communauté d'excellence et d'avoir un accès prioritaire aux partenaires du « *pass French Tech* » (p.ex., bpiFrance, Business France).

- **Des outils pour favoriser la culture « Networking »:**
 - ✓ La programmation d'événements réguliers : les rencontres thématiques, d'investisseurs ou de partenaires, BIOREZO™, Carrefour annuel Eurobiomed, etc.
 - ✓ Le développement de partenariats avec des acteurs internationaux d'excellence (*Biocom en Californie, l'European Diagnostic Cluster Alliance en Europe-EDCA, Life Science Innovation Network Japan - LINK-J*)

- **Le label EUROBIOMED** afin de renforcer les projets de R&D lors des appels à projet nationaux (ANR, FUI, PRI région PACA-Partenariat Régional d'Innovation et PSPC-Projets Structurants des Pôles de Compétitivité) et européen (Horizon 2020).

Ces différents outils et stratégies mis en place par le pôle reposent sur l'excellence scientifique existante sur le territoire, à travers différents types de structures [128]:

- MARSEILLE IMMUNOPOLE : Cluster spécialisé dans l'immunologie fondamentale et appliquée, rassemblant plus de quarante entreprises telles que Innate Pharma, des laboratoires de recherche académique et clinique, l'université Aix-Marseille et l'AP-HM.
- EUROBIOMED DIAGNOSTIC : Cluster regroupant les acteurs publics et privé du diagnostic médical. En 2016, Eurobiomed Diagnostic est devenue le premier réseau diagnostic en Europe.
- OPHTA BIOTECH : Association regroupant les acteurs du diagnostic, de la thérapie et de la recherche en ophtalmologie afin de favoriser l'émergence de projets et d'outils nouveaux au service des populations malvoyantes.
- IHU MEDITERRANEE INFECTION : Fondation ayant pour but de concentrer les moyens alloués à la lutte contre les maladies infectieuses et notamment le VIH, la tuberculose et le paludisme.

Les Forces d'Eurobiomed [127, 129]:

- Présence d'entreprises « *succès story* » telle que Innate Pharma.
- Premier réseau français avec 261 adhérents en 2016.
- Premier réseau diagnostic en Europe.
- 2^{ème} cluster français après Medicen Paris.
- A la pointe des défis mondiaux des maladies rares. Eurobiomed est le seul pôle français à s'être engagé dans des travaux sur les pathologies rares et orphelines.

Conclusion de la partie II:

L'émergence des pôles de compétitivité en santé traduisent la volonté politique de faire converger les politiques publiques d'innovation en santé et les stratégies industrielles. Selon Jean-Michel Baylet, ancien Ministre de l'Aménagement du territoire, de la ruralité et des collectivités territoriales, les pôles de compétitivité « *ont fortifié la place de la France dans les domaines d'excellence [...], et renforcé des filières industrielles stratégiques. C'est une politique appelée à se poursuivre et à se réinventer au service de nos territoires* ». De par leur position clé dans les nouvelles stratégies d'innovation thérapeutique, la dernière partie de ce travail sera consacrée à l'étude de clusters biopharmaceutiques internationaux dans le but de saisir les pistes potentielles d'accélération de l'innovation thérapeutique en France.

PARTIE III : LES PISTES D'ACCELERATION DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE : ETUDE DE CLUSTERS BIOPHARMACEUTIQUES D'EXCELLENCE MONDIALE.

I. OBJECTIFS

Dans la littérature, de nombreux indicateurs de performance économique et classements divers sont retrouvés afin de comparer de façon statistique les clusters biopharmaceutiques entre eux. Néanmoins, la nature des éléments expliquant l'efficacité des bioclusters en matière d'innovation est peu documentée. En cela, l'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs clés de réussite des bioclusters à travers l'analyse des caractéristiques et des performances de quatre bioclusters d'excellence mondiale. L'identification de ces déterminants clés de succès couplée à une comparaison des systèmes d'innovation internationaux, nous permettra en synthèse de discuter des leviers potentiels de l'innovation thérapeutique en France.

II. METHODOLOGIE

1. Choix des clusters biopharmaceutiques d'excellence mondiale

Le choix des bioclusters sélectionnés pour notre étude a été basé sur le classement annuel des clusters biopharmaceutiques publié par la revue « *Genetic Engineering & Biotechnology News* »¹. Le classement des clusters proposé tient compte de cinq critères : le niveau de financement de la recherche publique, les fonds de capital-risque (*Venture Capital*), le nombre de brevets pharmaceutique ou de biotechnologie, le nombre d'entreprises biotechnologiques et le nombre d'emplois.

Pour l'année 2016, le top 3 des clusters biopharmaceutiques européens est composé du Royaume-Uni arrivant en tête (avec la performance notable du pôle de Cambridge, 3^{ème} écosystème le plus innovant au monde [130]), suivi de l'Allemagne (2^{ème}, le cluster de Munich est le leader européen dans les biotechnologies) et de la France (3^{ème}, avec les pôles de compétitivité MEDICEN et EUROBIOMED) [131].

Au niveau du classement mondial, les Etats-Unis sont premiers avec le cluster biopharmaceutique de Boston (Massachusetts) suivi du cluster de San Francisco [132].

En Asie, les clusters biopharmaceutiques les plus performants se trouvent en Chine [133] (le biocluster de Tsinghua (Beijing-Pékin) est l'un des clusters leaders en Chine [134]).

¹ Journal de référence dans le domaine des biotechnologies depuis 1981.

A partir de ces classements, nous avons sélectionné quatre bioclusters internationaux dont l'excellence est reconnue mondialement : le biocluster de Cambridge au Royaume-Uni, le biocluster de Boston aux Etats-Unis et le biocluster de Munich en Allemagne. Au vue de la dynamique des pays émergents, et en particulier de la Chine dans la recherche biomédicale et pharmaceutique, nous avons intégré dans notre étude l'analyse du cluster chinois de Tsinghua.

2. Etude des clusters biopharmaceutiques selon la méthode SWOT

Pour l'analyse et la présentation des bioclusters, nous avons utilisé la méthode SWOT (« *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* ») ou MOFF en français (Forces, Faiblesses, Opportunités, Menaces). La méthodologie SWOT présente l'avantage de synthétiser les forces et les faiblesses des bioclusters en y intégrant les opportunités et les menaces générées par l'environnement du cluster [135]. Comme illustré sur la *figure 10*, l'analyse SWOT présente deux axes :

- Un axe interne représentant les caractéristiques intrinsèques et actuelles du biocluster vues comme des forces (ressources/compétences détenues et conférant un avantage compétitif) ou des faiblesses.
- Un axe externe décrivant les éléments extérieurs pouvant avoir un impact positif (Opportunités) ou négatif (Menaces) sur le développement du biocluster.

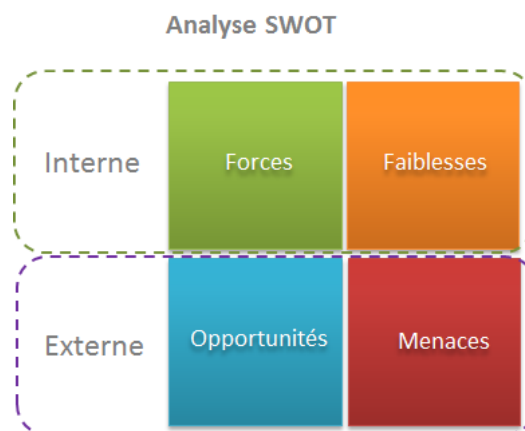


Figure 10 : Illustration de l'analyse SWOT (Extrait du site www.manager-go.com)

En générant une matrice SWOT (*Figure 11*) via le croisement des éléments internes et externes de l'analyse SWOT, nous pourrions déterminer les facteurs clés de réussite des bioclusters correspondant à la combinaison des forces et des opportunités.

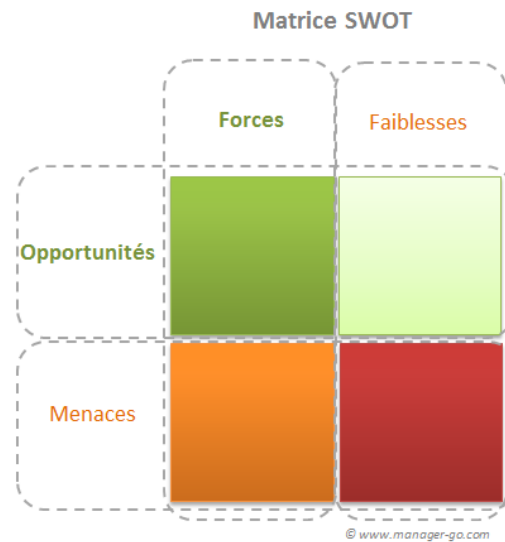


Figure 11 : Illustration de la matrice SWOT (Extrait du site www.manager-go.com)

Les données relatives aux différents bioclusters étudiés proviennent d'une large synthèse bibliographique incluant des sources de type varié :

- Documents et études diverses : Etudes de cabinet de conseil, articles de presse, rapports ministériels et parlementaires.
- Sites internet des clusters, des gouvernements, des régions, des universités, des entreprises, des instituts de recherche, etc.
- Ressources statistiques provenant de diverses bases de données : OCDE, NIH, CORDIS (EU Community Research and Development Information Service), EVCA (European Private Equity and Venture Capital Association), classement de Shanghai, banque mondiale, etc.

L'ensemble des sources utilisées est notifié et classé par cluster dans *l'annexe 5*.

- a) Les Etats-Unis : le cluster de Boston (Massachusetts)

Les forces:

- **Forte concentration d'universités de renommée mondiale avec des centres de recherches de pointe.**
 - ✓ **Harvard :**
 - Fondée en 1636, comptabilise plus de 20 000 étudiants (20% des étudiants sont étrangers, 125 pays représentés), classée 1^{ère} au classement de Shanghai, 82 prix Nobel associés à l'université, plus de 4 600 professeurs, dispose d'un budget annuel de 4,5Md\$.
 - Recherche majoritairement fondamentale, dispose d'un budget de recherche de 1,7Md\$ (2016).
 - Initiative « *Harvard innovation lab* » : fondé en 2011, ce dispositif a pour objectif de promouvoir l'entrepreneuriat en rapprochant les étudiants de différentes disciplines, les professeurs, les entrepreneurs, les anciens étudiants d'Harvard. En ce sens, différents dispositifs sont mis en place : des compétitions (« *Deans' Cultural Entrepreneurship Challenge* », « *Deans' Health and Life Sciences Challenge* »), des enseignements orientés vers la création et le financement de start-ups, un programme « *Venture Incubation Program* », « *The Launch Lab* » dont l'objectif est de soutenir les start-ups affiliées à Harvard, etc.
 - Le *Massachusetts General Hospital*, centre hospitalo-universitaire de renommée mondiale de la « *Harvard Medical School* ».
 - ✓ **Massachusetts Institute of Technology (MIT)**
 - Fondé en 1859, comptabilise 11 376 étudiants (30% d'étudiants étrangers), classé 4^{ème} au classement de Shanghai, 73 prix Nobel associés au MIT.
 - Recherche majoritairement appliquée et tournée vers les sciences exactes, 6 000 chercheurs, budget de recherche de plus de 1Md\$.
 - Forte présence de « *professeurs-entrepreneurs* » créant des « *hubs* » (plateforme d'échange) de start-ups tel que le « *MIT Entrepreneurs Hub* » et le « *MIT Media Lab* ».
 - Originalité du MIT : il a créé une porte d'entrée pour les industriels avec le programme « *Industrial liaison program* » afin de dynamiser les partenariats public-privé. A ce jour, plus de 200 entreprises sont partenaires du MIT. Le ticket d'entrée de ce programme est de 60 k\$ pour deux ans et permet à l'industriel de négocier un

programme de recherche et de bénéficier automatiquement de l'utilisation du brevet. Ce programme rapporte au MIT un chiffre d'affaires annuel de 4,5 M\$.

- En 2011, les cessions de licences de brevets ont rapporté au MIT 85M\$ de revenus monétaires et 69M\$ de royalties (153 brevets). Le MIT répartit les bénéfices de cessions de licences en trois parties : un tiers pour les inventeurs, un tiers au département où la recherche a été réalisée et le dernier tiers est dirigé vers le fond de réserve et d'investissement de l'université (*endowment*).

✓ **Présence de 6 autres grandes universités telles que Boston University et Boston College.**

▪ **Une offre de financement importante : capitaux privés et publics.**

- ✓ Le taux d'investissement en capital-risque dans les entreprises biotechnologiques du Massachusetts a été de 2,1 Md\$ en 2015.
- ✓ L'investissement public via le NIH (*National Institutes of Health, institut gouvernemental américain chargé de la recherche biomédicale*) s'est élevé à 2,4 Md\$ en 2015.
- ✓

▪ **Un cluster de biotechnologies performant**

- ✓ Plus de 250 entreprises biotechnologiques (*Biogen, Millenium Pharmaceuticals, Millipore Corp., Biogen Idec, Boston Scientific, etc*)
- ✓ Présence de grands groupes dans le cluster (*Sanofi, Novartis, Pfizer, etc*).
- ✓ Secteur des biotechnologies en forte croissance dans le Massachusetts comptabilisant environ 65 000 emplois (*croissance de 4,2% du nombre d'emploi dans les biotechs en 2015*).

▪ **Un cadre de vie agréable**

- ✓ La plupart des campus universitaires sont situés près du centre-ville et sont dotés de nombreux espaces verts.
- ✓ Qualité des infrastructures de transport, dynamisme culturelle et économique de Boston.
- ✓ Boston fait partie du top 10 du classement international des meilleures villes étudiantes (8^{ème}, *QS Best Student Cities*).

Les faiblesses:

- La collaboration entre les deux universités de renom, Harvard et le MIT, reste à être améliorée. Tout comme les échanges entre les chercheurs et les entrepreneurs.
- Le coût de vie élevé de Boston par rapport au reste des Etats-Unis.

Les opportunités:

- Les Etats-Unis représentent le plus grand marché pharmaceutique et biotechnologique au monde.
- Les Etats-Unis sont leader dans le secteur des biotechnologies médicales et possèdent la plus grande base scientifique du monde.
- Dynamisme de l'investissement public :
 - ✓ Programme « *Small Business Innovation research* » soutenant la R&D privée des PME à fort potentiel commercial (*étude de faisabilité en phase I avec un fonds de 150 k\$ pour 6 mois, et soutien de la R&D en phase II avec un fonds de 1M\$ pour 2 ans pour atteindre l'étape de commercialisation*).
 - ✓ Programme « *Small Business Technology Transfer* » destiné à stimuler les collaborations entre PME et instituts académiques, à soutenir le transfert de technologies et la commercialisation des innovations (*étude de faisabilité en phase I avec un fonds de 150 k\$ pour 1 an, et soutien de la R&D en phase II avec un fonds de 1M\$ pour 2 ans pour atteindre l'étape de commercialisation*).
 - ✓ le « *NIH Exploratory/Developmental Research Grant Award* » vise à encourager les étapes précoces de développement de projets (maximum 2 ans de fonds et 275k\$)
 - ✓ le programme « *NIH Clinical Trial Planning Grant* » pour soutenir les essais cliniques (budget de 100 à 450 k\$ pour des projets de 1 à 3 ans).
 - ✓ Divers dispositifs fiscaux : crédit d'impôt (*de 40% sur les dépenses de R&D*), possibilité de rapatrier des fonds étrangers sans payer d'impôts pour réinvestir cet argent dans la R&D.
- Dynamisme du financement privé :
 - ✓ Développement du « *crowdfunding* » (*type de financement participatif*) depuis 2012 aux Etats-Unis dans les sciences du vivant.
 - ✓ Importance du financement par la donation aux Etats-Unis (*dons d'anciens élèves aux universités, dons à des instituts de recherche*).
 - ✓ Marché boursier américain très dynamique.
 - ✓ La « *National Venture Capital Association* » indique qu'environ 15% de leurs investissements sont dédiés au secteur des biotechnologies (*soit le 2^{ème} secteur après les logiciels*).
- Présence d'une culture entrepreneuriale très marquée.

Les menaces:

- La politique de l'administration Trump concernant la recherche et l'innovation :
 - ✓ Décret anti-immigration empêchant la mobilité d'experts scientifiques de 6 pays musulmans pour travailler aux Etats-Unis ou échanger lors de rencontres scientifiques (congrès ou séminaires internationaux).
 - ✓ Projet de baisse importante du budget de la recherche publique pour l'année 2018 (la santé et l'environnement sont particulièrement ciblés), au profit principalement du secteur de la défense (projet de budget présenté en mai 2017 pour l'année 2018) :
 - Réduction de 1Md\$ pour l'institut national du cancer.
 - Baisse de 22% (soit 7,7Md\$, le budget passe de 34,6 à 26,9Md\$) du budget du NIH
 - Baisse de 11% des dotations pour le *National Science Foundation* (l'équivalent américain du CNRS)
 - ✓ Concernant les autorisations de mise sur le marché des médicaments : baisse de 31% du budget de la FDA (soit 850M\$)
- Inquiétudes des scientifiques concernant les capacités des Etats-Unis à pérenniser leur excellence scientifique : Marche des Scientifiques, comptes Twitter alternatifs (*pour résister au gel des communications avec l'extérieur, notamment sur le climat et la santé*), opération de collecte de données nommée « *DataRefuge* » (*visant à protéger les données d'une potentielle ingérence de l'administration, notamment sur le climat*).
- Effet de survalorisation en bourse (*présence de bulle financière ou spéculative*).

b) Le Royaume-Uni : le biocluster de Cambridge (Cambridgeshire)

Les forces:

- **L'excellence de l'université Cambridge de renommée mondiale**
 - ✓ Fondée en 1209, comptabilise 19 000 étudiants (dont 1300 étudiants étrangers provenant de 65 pays différents), 3^{ème} au classement Shanghai, 85 prix Nobel associés à l'université (dont 70 anciens élèves), 1^{ère} université au monde en termes de nombre de prix Nobel, dispose d'un budget annuel d'environ 1,8Md£.
 - ✓ Composées de 31 collèges tels que les prestigieux *Trinity College* et *King's College* interconnectés pour faciliter l'interdisciplinarité.
 - ✓ Dispose d'un partenariat d'envergure avec le MIT ayant donné lieu à la création du « *Cambridge-MIT Institute* ».

- **L'importance du tissu industriel et du capital-risque :**
 - ✓ Lui vaut le surnom de « *Silicon Fen* » en référence à la « *Silicon Valley* ». La « *Silicon Fen* » (cluster de hautes technologies à Cambridge) est le 2^{ème} plus grand marché du capital-risque après la « *Silicon Valley* ».
 - ✓ 352 Entreprises : 67 entreprises pharmaceutiques (*p.ex, GW Pharma, Sareum, etc*), 242 entreprises supports et spécialisées dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (*Abcam, Abzena, Cambridge Cognition, etc*) et 48 sociétés de services d'affaires (*p.ex, cabinets d'experts, sociétés de transferts technologiques, etc*)
 - ✓ Présence de grands groupes dans le cluster : AstraZeneca, Sanofi, GSK, J&J, Pfizer.
 - ✓ La majorité des entreprises sont connectées à l'Université de Cambridge.
 - ✓ Présence d'un office de transfert technologique « *Imperial College Innovation* » britannique investissant dans les spin-offs de l'université de Cambridge.

- **Présence d'une grande quantité de structures d'accueil et d'activité de support pour les jeunes entreprises:**
 - ✓ Le « *Cambridge Science Park* » : possède de nombreux équipements pour l'aide à la création et au développement d'entreprises tels que des incubateurs, des pépinières, etc.
 - ✓ Le « *St John's Innovation Centre* », « *The Babraham Bioincubator* » : proposent des expertises dans les domaines de la propriété intellectuelle, des ressources humaines, de la finance, etc.
 - ✓ Le « *Cambridge Business Park* » : grand complexe mettant à disposition des entreprises des bureaux et des locaux.
 - ✓ 4 Instituts de recherche : « *Babraham Institute* », « *Sanger Institute* », « *European Bioinformatics Institute* », « *MRC Laboratory of Molecular Biology* ».

Les faiblesses:

- **Cadre de vie :**
 - ✓ Infrastructure, notamment routière non optimale (souvent congestionnée).
 - ✓ Coût de la vie élevé, notamment le foncier.

Les opportunités:

- Pays leader en biotechnologie en termes de produits en développement clinique (*1^{er} pays européen*) et en nombre d'entreprises.
- Volonté d'être un leader en médecine translationnelle (*via le « NIHR Translational Research Partnerships » visant la visibilité à l'international et l'intensification des collaborations entre l'industrie, le NHS et les universités*)
- Nombreuses aides gouvernementales ciblées sur les sciences de la vie et les biotechnologies : Fonds d'investissement de partenariat de recherche « *UK Research Partnership Investment Fund* » (budget de 300M£), Fonds de croissance régional « *Regional Growth Fund* » (budget de 42M£), avantages fiscaux à travers le « *Seed Enterprise Investment Scheme* » (*avantages sur les impôts pour tout investissement fait sur une nouvelle PME. La réduction est de 50% de l'investissement, avec une limite de 100 000£ investis*) et le « *Finance Act* » (*exonération de la TVA*).
- Facilité d'obtention de fonds privés via les capitaux-risques. Le Royaume-Uni est leader en Europe en termes de capitaux soulevés et de nombre de tours de financements (*Fonds de capital-risque « UK Innovation Investment Fund » pour les PME, start-ups et spin-off ; Financement de l'amorçage des PME innovantes avec le « Enterprise Capital Funds programme » (budget de 300M£) et le « Business Angel Co-Investment Fund » (budget de 50M£)*)

Les menaces:

- Les conséquences du « *Brexit* » sur la Recherche, le développement clinique et l'Innovation :
 - ✓ Diminution de la mobilité pour les chercheurs (*charges administratives supplémentaires, difficulté d'obtention des visas, etc*)
 - ✓ Suppression des fonds européens alloués à la R&D (*à titre d'exemple, lors du dernier programme-cadre européen Horizon 2020, le Royaume-Uni a obtenu 15,5 % du budget européen soit 6,9Md€ (2^{ème} pays après l'Allemagne)*).
 - ✓ Perte de l'Agence européenne du médicament prévue pour 2019 (*23 villes candidates dont Lille et Paris*).
 - ✓ Diminution de l'attractivité du Royaume-Uni pour les étudiants et les chercheurs.
- Les coûts de développement clinique sont parmi les plus élevés.

c) L'Allemagne : le cluster Biotech de Munich (Bavière)

Les forces :

▪ **Présence de centres d'enseignement supérieur et de recherche de grande qualité :**

✓ **La « Munich Technical University » :**

- Fondée en 1868, comptabilise plus de 40 000 étudiants (dont 20% d'étrangers), 501 professeurs, dispose d'un budget de 1,4Md€
- Classée 50^{ème} au classement de Shanghai, 2^{ème} université d'Allemagne, 20 prix Nobel associés à l'université.
- Composée de trois campus (Munich, Garching et Weihenstephan)
- Présence de nombreux accords de coopération internationale (*Université franco-allemande, Top industrial Managers for Europe (TIME), Tutorats et stages d'échange avec l'Asie*).

✓ **La « Munich Ludwig Maximilians University »**

- Fondée en 1472, comptabilise plus de 50 000 étudiants (dont 15% provenant de l'international avec 130 pays représentés), 750 professeurs, 18 facultés, dispose d'un budget d'environ 1,5Md€.
- Classée 57^{ème} au classement de Shanghai, 3^{ème} université d'Allemagne, 34 prix Nobel associés à l'université
- Membre fondateur de « *the League of European Research Universities* », un réseau contenant 23 universités européennes.
- Cumule 546 partenariats à l'international

Ces deux universités ont été classées « *universités d'élite* » par le gouvernement allemand dans le cadre de « *l'Initiative d'Excellence* » créée pour promouvoir la recherche, augmenter la coopération entre les différentes disciplines et institutions, et améliorer la visibilité internationale des meilleures universités allemandes.

- ✓ 3 Instituts Max Planck spécialisés en biochimie, neurobiologie et psychiatrie.
- ✓ Centre de recherche translationnelle et de soins (*Integrierte Forschungs und Behandlungszentren – IFB*)
- ✓ Le centre « *Helmholtz Zentrum Munich* » de recherche sur l'environnement et la santé
- ✓ 2 centres hospitaliers universitaires (*Klinikum rechts der Isar et Klinikum der Universität München*) et 60 autres hôpitaux.
- ✓ 2 incubateurs spécialisés dans les biotechnologies
- ✓ 6 centres nationaux pour la recherche biomédicale possédant chacun un site à Munich

- **Une structure de développement et de gouvernance performante: Bio^M (*Munich Biotech cluster*)**
 - ✓ Soutenue par le land de Bavière et l'Etat fédéral allemand.
 - ✓ Objectifs : encourager la coopération et le transfert technologique entre les centres de recherche et les entreprises et donner une visibilité nationale et internationale aux Biotechs de Munich
 - ✓ Bio^M a reçu le prix « *the European Gold Label for Cluster Excellence* » en 2013
 - ✓ Partenaire du « *European healthcare initiative* » comprenant 140 partenaires et 16 pays (depuis 2014).
 - ✓ Composée de :
 - « *Bio^M AG Munich Biotech Development* » : dispose d'un fond de capital-risque pour participer au financement de jeunes entreprises locales innovantes.
 - « *Bio^M Biotech Cluster Development GmbH* » dont les missions sont de faciliter les activités de transfert de technologies (*en informant notamment sur les programmes d'aides publiques*), de coordonner les projets R&D du cluster avec d'autres clusters dans le cadre de projets européens, d'organiser des événements (*séminaires, salons professionnels et congrès scientifiques*) et la visibilité du cluster (*parution de newsletters sur le web et dans les médias*)
 - « *BioSys-M* » : Centre de recherche sur les biosystèmes moléculaires (ouvert en 2016).
 - « *BMC* » : Un centre de recherche biomédical dédié à la recherche cellulaire appliquée (ouvert en 2015).
 - Depuis 2017, projet « *InnoMuNiCH* » destiné à augmenter les collaborations de recherche entre le cluster de Munich et le Japon

- **Un environnement favorable à l'implantation et aux développements d'entreprises :**
 - ✓ 360 entreprises (*dont une forte présence des PME*) : 180 Biotech, 45 Biotech internationales, 62 CROs (*Contract Research Organisations*), 42 sociétés pharmaceutiques, 31 sociétés de support, 32 000 emplois (*dont 10 000 en R&D*).
 - ✓ Présence de grandes entreprises pharmaceutiques internationales : Roche, Glaxo-Smith Kline, Sandoz, Daiichi-Sankyo, General Electric Healthcare.
 - ✓ La majorité des PME présentes dans le cluster est issue de spin-offs d'institutions académiques.
 - ✓ Présence d'entreprises pionnières et modèles dans le cluster : MorphoSys (1992), Micromet (1993), MediGene (1994, *première biotech allemande à commercialiser un médicament en 2004*).
 - ✓ Région dynamique : en 2016, création de 10 nouvelles start-ups, 8 médicaments commercialisés (*dont le Removab®, premier anticorps multi-spécifique commercialisé au*

monde en 2009 par Fresenius Biotech), 7 molécules en phase 3, 43 en phase 2, 29 en phase 1 et 46 en stade préclinique.

- ✓ En 2015, Roche a investi 600M€ dans le biocluster: installations diverses pour la production de biopharmaceutiques et de dispositifs diagnostic et création d'un centre d'enseignement (5 800 emplois créés)
- ✓ Région spécialisée dans le développement des thérapies et du diagnostic et en particulier dans les domaines de la médecine personnalisée et de l'immunothérapie.
- ✓ Programmes et financement public mis en place par le gouvernement fédéral allemand :
 - Aides fédérales accordées par le gouvernement fédéral allemand : Fonds « *BioRégion M4* » focalisés sur la médecine personnalisée, Fonds « *Gründungsoffensive Biotechnologie* ».
 - 2 Md€ de capitaux privés levés.
- ✓ Une offre importante en espace de bureaux.
- ✓ Présence d'un « *IP office* », bureau spécialisé dans la propriété intellectuelle et la commercialisation des produits développés dans le cluster de Munich.
- ✓ Événement mondial : l'Oktoberfest scientifique, aux mêmes dates que l'Oktoberfest afin d'attirer les chercheurs de renom au niveau national et mondial
- **Cadre de vie :**
 - Campus situés à 20-30 minutes de métro du centre-ville.
 - Munich fait partie du top 5 mondial des villes du monde où il est agréable de vivre (classement magazine anglais « *Monocle* »).

Les faiblesses :

- Peu de vie étudiante au sein du campus.
- Absence d'une marque propre au cluster et faiblesse de la visibilité du cluster.

Les opportunités:

- L'Allemagne est l'un des pays leaders mondiaux dans les biotechnologies médicales (2^{ème} après les Etats-Unis), dans la protection de la propriété intellectuelle et pour les demandes de brevets (2^{ème} après les Etats-Unis).
- L'importance des financements publics mis en place par le gouvernement fédéral allemand pour l'Education et la Recherche :
 - ✓ 2 programmes de financement lancés en 2010 pour favoriser le transfert de biotechnologies : « *Health Research Framework Programme* » (budget de 5,5Md€) et le « *National Research Strategy BioEconomy 2030* » (budget de 2,4Md€)
 - ✓ Fonds « *Gründungsoffensive Biotechnologie (GO-Bio)* » proposés, depuis 2005, aux start-ups pour stimuler leur activité de biotechnologies (2 phases de 3 ans, *financement à 100%*

en phase I pour la preuve de concept et jusqu'à 70% de fonds publics en phase II pour la valorisation commerciale).

- ✓ Soutien des activités de recherche des PME innovantes avec le programme « *KMU-Innovativ programme* » et les 2 fonds d'investissements « *BioChance* » et « *BioChancePlus* ».
- ✓ Le BWMI (*Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie*) a mis en place un fond dédié (*doté de 1,2M€*) à la formation des entrepreneurs (*marketing, communication et l'internationalisation*)
- ✓ Système universitaire permettant de former une main-d'œuvre hautement qualifiée. L'Allemagne a proportionnellement plus de diplômés en sciences que les Etats-Unis et le Japon.
- Système fiscal compétitif (*charge fiscale des entreprises inférieures à 30% (voire inférieure à 22% dans certaines villes)*), dispositif du « *Double Taxation Agreement* » qui empêche la double imposition lorsque les dividendes sont transférés d'une filiale allemande vers une société mère étrangère.
- Dispositifs de financements privés :
 - ✓ 500 M€ de financement en capital-risque pour une quarantaine de start-ups chaque année via le fond d'amorçage « *Programme High-Tech Gründerfonds* » issu d'un partenariat public-privé entre le ministère fédéral de l'économie et de la technologie, la banque KfW et des industriels.
 - ✓ Prêt avantageux via la banque KfW (*taux attractif et des années de démarrage sans remboursement pour les PME*).
- Introduction d'une période de grâce de 12 mois (2012) pour les publications scientifiques antérieures au dépôt de brevet au niveau européen, pour les universitaires et les PME (*mis en place par la commission d'expert pour la recherche et l'innovation*).
- Environnement réglementaire favorable : L'Allemagne fait partie des 5 meilleurs pays pour la conduite d'essais cliniques.
- Culture allemande : L'innovation est placée au cœur de la stratégie de développement économique allemand. Les allemands n'opposent pas la recherche fondamentale et la recherche appliquée ni la recherche et la valorisation. La société allemande, résolument tournée vers l'innovation, assume sans complexes la relation science-monde économique (*ou recherche-industrie*). D'après l'Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie, pour les allemands, « *La recherche est envisagée comme un continuum qui va de la production de connaissances à la production de produits. La valorisation de la recherche et de la technologie dans le but de créer de la richesse est considérée comme naturelle* ».

Les menaces :

- Faiblesse de l'investissement en capital-risque par rapport à la moyenne européenne.
- Manque d'attractivité et de visibilité de la recherche allemande : faible nombre d'étudiants étrangers par rapport à la moyenne européenne, faible visibilité des clusters et universités allemandes.
- Le déclin de la démographie allemande

d) La Chine : le cluster de Tsinghua (Beijing-Pékin)

Les forces:

- **L'Université de Tsinghua, un pôle universitaire majeur :**
 - ✓ Fondée en 1911, compte 46 200 étudiants (dont 3500 étudiants étrangers venant de 110 pays différents), 1^{ère} université en Chine, 48^{ème} au niveau mondial selon le classement de Shanghai (a gagné 10 places au classement entre 2016 et 2017), 2 prix Nobel associés à l'université, dispose d'un budget d'environ 1,4Md€
 - ✓ L'un des plus prestigieux et des plus grands pôles universitaires chinois avec 20 écoles, 54 départements, 337 instituts de recherche.
 - ✓ Décrit comme une sorte de « MIT » chinois.
 - ✓ Spécificité : infusion continue de talents étrangers (*mise en place dans les facultés des échanges internationaux destinées à intégrer les étudiants étrangers*) et de « tortues de mer » (*chinois ayant étudié à l'étranger*).
 - ✓ Le campus universitaire de Tsinghua est classé dans le top 10 des plus beaux campus au monde (*classement du journal Le parisien Etudiant, 2015*)
 - ✓ Création en 2013 du « Tsinghua x-lab » : plateforme éducative créée pour favoriser la créativité, l'innovation et l'entrepreneuriat. Elle réunit les étudiants de l'université, les anciens élèves, des entrepreneurs expérimentés, des investisseurs et des experts de différents secteurs de l'entreprise.

- **Un soutien financier de l'Université de Tsinghua à la création et au développement d'entreprise :**
 - ✓ En 1995, l'université crée « *The University-Industry Cooperation Committee* » afin d'accélérer le transfert de technologies et de promouvoir le développement d'un tissu industriel de hautes technologies au sein de Tsinghua
 - ✓ En 2003, l'université crée l'entreprise de transfert de technologies « *Tsinghua Holdings* » et la dote d'un capital de 385,25 M\$.
 - ✓ « *Tsinghua Science Park* » : mise à disposition d'aménagements et de structures d'aide à la création d'entreprises (*sociétés de services spécialisées dans le capital-risque, les levées de fonds, la propriété intellectuelle, etc*).
 - ✓ 60% des dirigeants des sociétés détenues par la « *Tsinghua Holdings* » sont à l'origine des enseignants.

▪ **Politique publique favorable à l'innovation :**

- ✓ Bonne coopération avec les collectivités locales permettant l'expansion du campus et la construction d'un cadre de vie et de travail de qualité.
- ✓ Création en 2003, du « *China Beijing Bioengineering and Pharmaceutical Industrial Park* » financé par la municipalité de Beijing (*investissement de 300 M\$*) et compte aujourd'hui plus de 70 compagnies biopharmaceutiques.

Les faiblesses:

- Le coût de l'immobilier à Beijing.
- Absence de grande entreprise pharmaceutique chinoise.

Les opportunités:

- Ouverture économique de la Chine dans les années 1980-1990.
- Adoption de lois sur la protection de la propriété intellectuelle depuis les années 2000.
- Volonté de la Chine de devenir le pays leader dans les sciences et la technologie, et notamment dans la recherche biomédicale et l'innovation pharmaceutique : Investissement massif (*200Md\$ investi par an dans la recherche*), l'innovation scientifique a été définie comme une priorité nationale par le président Xi Jinping.
- 1^{er} pays en termes du nombre d'étudiants en sciences (*2,5 millions par années, soit 5 fois plus qu'aux Etats-Unis*).
- Incitations du gouvernement à faire revenir les scientifiques chinois partis à l'étranger (*programme « Mille talents », plus de 4000 scientifiques sont rentrés en Chine entre 2008 et 2014*).
- Ouverture de centre de R&D par les plus grandes firmes pharmaceutiques en Chine.
- Besoins forts en matière de santé: 2^{ème} marché pharmaceutique mondial.

Les menaces:

- Ralentissement de la croissance économique chinoise.
- La qualité de l'enseignement tertiaire (*nécessité de réformer le système d'éducation et de faire revenir les talents à haut potentiel chinois*).

III. RESULTATS : Les six déterminants clés de réussite des clusters biopharmaceutiques

Face aux défis de l'innovation thérapeutique, les bioclusters sont des structures essentielles, dans lesquelles, de nouveaux outils thérapeutiques, de nouvelles technologies ou techniques sont créées et diffusées. L'étude, selon la méthodologie SWOT, de quatre bioclusters de renommée mondiale nous indique qu'aucun d'entre eux n'est strictement identique. Il n'y a donc pas de « formule » rapide et facile pour développer un biocluster dynamique et efficient. Néanmoins, l'analyse SWOT de ces bioclusters nous offre la possibilité de déterminer les éléments clés de leur réussite, que nous avons présentés et détaillés sous la forme de six dimensions :

- L'excellence scientifique
- Le tissu industriel
- La dimension culturelle
- Les activités support
- L'investissement financier
- Le cadre de vie

▪ **L'excellence scientifique :**

L'analyse des bioclusters indique que la présence d'universités, de centres hospitalo-universitaires, de centres d'essais cliniques, d'instituts de recherche, de centres de recherche translationnelle et de plateformes technologiques, sont des éléments essentiels au développement du cluster de par la capacité de ces structures à fournir une activité de R&D performante et un enseignement supérieur de haute qualité.

Les universités, les instituts de recherche et les centres hospitalo-universitaires fournissent (i) une expertise scientifique et médicale pour la recherche et le développement clinique de produits de santé, (ii) participent à l'amélioration des connaissances dans les sciences de la vie et (iii) sont en charge de la formation des futures générations de scientifiques. En addition, les centres de recherche translationnelle et les plateformes technologiques permettent de développer une recherche de pointe dans des pathologies spécifiques accélérant le transfert de connaissance de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée.

La renommée des scientifiques (*p.ex., nombre de prix Nobel, de leader scientifique*), l'existence de collaborations public-privé (*p.ex., le programme science liaison du MIT, la Silicon Fen à Cambridge*), la masse de chercheurs et de personnels techniques qualifiés, sont aussi des éléments clés pour développer le savoir-faire nécessaire pour assurer le succès et l'attractivité du biocluster. De par leurs activités de recherche, les scientifiques (*chercheurs, cliniciens, universitaires*) sont à la base des

découvertes majeures drainant l'innovation de demain (*la chance ou « sérendipité » sont des éléments importants dans le processus d'innovation*). Le succès des projets R&D est à la source des créations d'entreprises et améliore l'attractivité du biocluster. La présence d'universités (*p.ex., Harvard, Cambridge*), d'hôpitaux (*Boston, Munich*) et d'instituts de recherche (*p.ex., NIH américain*) reconnues d'excellence mondiale participent également à la qualité et à la renommée du biocluster.

L'excellence scientifique d'un biocluster dépend aussi des politiques publiques favorables à la recherche et à l'enseignement supérieur (*p.ex., en Allemagne, mise en place des « universités d'élite » dans le cadre de « l'Initiative d'Excellence » ; en Chine, présence d'un investissement massif dans la recherche (200Md\$ investi par an) et du programme « Mille talents » pour faire revenir les chercheurs talentueux ; aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, mise en place d'important budgets pour les universités (Harvard, 4,5Md\$; Cambridge, 1,7 Md£) et pour les instituts de recherche (NIH américain à investit 2,4 Md\$ dans la cluster de Boston)*).

L'excellence scientifique peut se mesurer à l'aide d'indicateurs statistiques mesurant la force de la base scientifique et sa renommée :

Indicateurs mesurant la base scientifique du biocluster :

- Le nombre d'acteurs académiques présents dans le cluster (*universités, hôpitaux, instituts de recherche, etc*)
- Le nombre de chercheurs et de personnels techniques.
- Le nombre de projets R&D et d'essais cliniques en cours, de publications scientifiques, de brevets, de licences.
- Le nombre d'étudiants en sciences et la proportion de doctorants et post-doctorants.
- Le nombre total d'employés en R&D dans le cluster (*privé et public*) et la proportion des emplois dans la R&D par rapport aux autres secteurs.
- Le montant du budget alloué à la R&D et la proportion des dépenses R&D par rapport aux autres activités.
- La présence de politiques publiques favorables à la recherche et à l'enseignement supérieur : Budget et moyens alloués par l'Etat à la recherche et à l'enseignement supérieur.

Indicateurs mesurant la renommée scientifique du biocluster :

- La renommée des institutions académiques : Nombre de prix Nobel et de leaders scientifiques, classement de Shangai pour les universités, classement des hôpitaux, classement des instituts de recherche (*Index de la revue Nature, classement de l'institution Scimago*).
- La qualité de la recherche : Nombre et facteur d'impact des publications scientifiques, des brevets et des licences.

- La qualité des diplômés des universités: le taux d'insertion des diplômés dans le monde du travail.
- Le nombre de collaborations et partenariats régionaux, nationaux et internationaux.
- Taux de réussite des projets de R&D

▪ **Le tissu industriel :**

Associé à un marché, la présence d'un tissu industriel développé composé d'entreprises de différentes tailles (*grandes sociétés, PME, startups et spin-offs*) reflète la dynamique et les capacités du biocluster à transférer et à valoriser les découvertes issues des activités de R&D.

Les spin-offs représentent le principal vecteur pour transférer et valoriser les inventions issues de la recherche académique. Les bioclusters qui présentent une forte base scientifique et des structures d'hébergements performantes (*p.ex., incubateurs, pépinières*) sont dotés d'un grand nombre de spin-offs/start-ups. Au-delà de la création de spin-offs et de start-ups, le défi clé pour le cluster est de réussir à les maintenir et à les faire croître jusqu'à l'établissement d'une PME.

Les petites et moyennes entreprises (PME) pharmaceutiques ou de biotechnologies se caractérisent par leur forte capacité de recherche et d'innovation leur conférant un leadership dans des domaines thérapeutiques spécifiques.

Les grandes compagnies pharmaceutiques (i) représentent une large base d'emplois, (ii) investissent dans leurs propres start-ups ou dans des start-ups présentes au sein du cluster et les aident en partageant leur expertise technique et managériale, (iii) assurent les étapes de développement clinique et de commercialisation des produits issus des biotechs et (iv) peuvent jouer dans l'attractivité et le développement du biocluster (*p.ex, attraction des investisseurs ou des talents scientifiques et managériales, mise à disposition de services et de matériels*) (*p.ex, dans le biocluster de Munich, existence de nombreux accords entre Big pharma et Biotech incluant des engagements financiers à long terme pour les phases de commercialisation des produits : Roche et Axolabs GmbH, Evotec Munich GmbH et Roche/Bayer/Janssen/MedImmune*).

La présence d'entreprises modèles, reliée à l'explication des mécanismes de leur succès, peut contribuer au développement d'un esprit entrepreneurial au sein du cluster. En effet, en partageant leurs expériences et clés de réussite, ces entreprises peuvent inspirer les autres sociétés (*p.ex, la Biotech MediGene à Munich fait office d'entreprise modèle dans le biocluster avec 3 médicaments commercialisés à ce jour. Ce fût la première biotech allemande à commercialiser un médicament en 2004 et, est à ce jour, leader pour le nombre de produits commercialisés par une biotech allemande*).

Indicateurs mesurant la qualité et la force du tissu industriel :

- Le nombre et la diversité des entreprises (grande entreprises, PME, start-ups, spin-offs).
- Le nombre d'emploi, le taux de croissance et le chiffre d'affaires des entreprises dans le cluster
- La présence et le potentiel du marché.
- Le nombre de produits commercialisés et en cours de développement dans les différentes phases cliniques et précliniques.
- Le nombre et le type de coopérations public-privé ou privé-privé : partenariats, F&A, licensing, etc.
- La présence d'entreprise modèle dans le cluster (*succès-stories*)
- La renommée et la visibilité des entreprises au niveau national et international.

▪ **La dimension culturelle :**

La présence d'une culture entrepreneuriale et d'un réseau développé (« *networking* ») sont des éléments clés de réussite d'un biocluster.

La culture entrepreneuriale

De par leurs qualités, les individus dotés d'un esprit entrepreneurial (*flexibilité, ouverture d'esprit, adaptabilité*) sont prêts à prendre des risques et à développer de nouvelles idées ou de nouveaux concepts à la base de l'innovation. Les exemples des bioclusters étudiés démontrent que la présence d'un haut niveau de culture entrepreneuriale est déterminante pour dynamiser les capacités d'innovation d'un cluster. (*p.ex, au MIT, forte présence de « professeurs-entrepreneurs » créant des « hubs » de start-ups ; à Tsinghua, 60% des dirigeants des sociétés détenues par la Tsinghua Holdings sont à l'origine des enseignants ; à Munich, la majorité des PME présentes dans le cluster sont issues de spin-offs d'institutions académiques ; à Cambridge, la majorité des entreprises de la Silicon Fen est connectée à l'université.*)

Notre étude indique aussi que l'enseignement de l'entrepreneuriat et du management aux étudiants en sciences et aux chercheurs et la présence d'une compétition commerciale sont des éléments importants pour stimuler la culture entrepreneuriale au sein du biocluster. (*p.ex, à Tsinghua, création du « Tsinghua x-lab », plateforme éducative créée pour favoriser la créativité, l'innovation et l'entrepreneuriat ; à Boston, le dispositif « Harvard Innovation Lab » développe l'entrepreneuriat en mettant en place de multiples initiatives : des compétitions (« Deans' Cultural Entrepreneurship Challenge », « Deans' Health and Life Sciences Challenge »), des enseignements orientés vers la création et le financement de start-ups, un programme « Venture Incubation Program », « The Launch Lab » soutenant les start-ups affiliées à Harvard.)*

La culture du réseau (« Networking »)

L'organisation du cluster joue un rôle clé dans la constitution de réseaux (*network*) en permettant de favoriser l'interdisciplinarité et de développer des collaborations à fort potentiel innovant.

L'organisation d'événements (*séminaires, rencontres d'experts, etc*), la création de plateformes d'échange d'expériences et de technologies offrent la possibilité de développer et d'entretenir des réseaux et de promouvoir l'interdisciplinarité (*p.ex., le « Bio^M Biotech Cluster Development GmbH » à Munich, le « Cambridge Science Park » ou encore le « MIT Entrepreneurs Hub » et le « MIT Media Lab » permettent de favoriser les rencontres intersectorielles et interdisciplinaires entre les divers acteurs du biocluster*).

La présence de campus (*les quatre bioclusters disposent de campus*) au sein des bioclusters permet de consolider les réseaux (*p.ex., le Cambridge Science Park et le Cambridge Business Park*) et de favoriser l'interdisciplinarité en créant une proximité entre les acteurs, ce qui participe à l'accroissement des opportunités de rencontres et de coopérations (*p.ex., les 31 collèges de Cambridge sont interconnectés dans un même campus pour favoriser les échanges interdisciplinaires*). En addition, la présence de programmes d'échanges universitaires et d'accords de coopération internationaux ou nationaux permettent de stimuler la mise en place de partenariats (*public-privé, public-public ou privé-privé*), de développer le « Networking » et la mobilité des scientifiques (*p.ex., le partenariat d'envergure entre le MIT et Cambridge créant le « Cambridge-MIT Institute » ; la « Munich Technical University » met en place des Tutorats et stages d'échange avec l'Asie et le projet « InnoMuNiCH » destiné à augmenter la mobilité et les collaborations de recherche entre le cluster de Munich et le Japon : A boston, le MIT a créé l'« Industrial liaison program » pour favoriser les échanges public-privé*).

Indicateurs mesurant le niveau de culture entrepreneuriale et de développement du réseau :

- La présence d'entrepreneur modèle, la force de la culture entrepreneuriale dans le cluster.
- La présence d'une concurrence commerciale.
- Le nombre et la renommée des écoles de commerce et de management, la présence de programmes de formation au management et à l'entrepreneuriat pour les scientifiques.
- Le nombre de scientifiques créateurs d'entreprises.
- Le nombre de collaborations régionales, nationales ou internationales entre les différents acteurs : Partenariats R&D, contrats de recherche, coopérations dans l'enseignement, publications scientifiques, brevets, licences.
- Le nombre de produits commercialisés résultant de collaborations.
- Le nombre d'événements internes ou externes organisés.
- L'accessibilité et la présence de lieux facilitant les rencontres informelles, de plateformes d'échange ou de communication et d'incubateurs.

▪ **Les activités support :**

Notre étude indique que les bioclusters les plus performants sont dotés d'une organisation générale favorisant le travail en réseau et soutenant le développement des différents acteurs du cluster à travers la présence :

- D'incubateurs (*p.ex.*, à Cambridge, le « Cambridge Science Park » ou le « Babraham Bioincubator » ; à Tsinghua, le « Tsinghua Science Park »).
- De parcs technologiques et d'affaires (*p.ex.*, à Cambridge, le « Cambridge Business Park » ; A Tsinghua, le « China Beijing Bioengineering and Pharmaceutical Industrial Park »).
- De sociétés de services et de conseils dans des domaines divers : propriété intellectuelle, finance, « *business development* », ressources humaines, réglementation, logistique, CRO, production, etc (*p.ex.*, à Cambridge, il y a 242 sociétés spécialisées dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique et 48 sociétés de services d'affaires ; à Munich, il y a 62 CROs et 31 sociétés de support).
- De sociétés de transfert de technologies (*p.ex.*, à Tsinghua, la société de transfert de technologies « Tsinghua Holdings » ; l'office de transfert technologique « Imperial College Innovation » à Cambridge).
- D'équipes d'experts offrant divers services tels que la formation des scientifiques au management et à l'entrepreneuriat, des activités de consultances pour le management de la propriété intellectuelle, le « *business development* », la levée de fonds publics ou privés (*p.ex.*, à Munich, « Bio^M Biotech Cluster Development GmbH » a pour mission d'informer les acteurs du cluster sur les programmes d'aides publiques).
- De structures du cluster assurant la promotion du biocluster afin de développer la visibilité et l'attractivité du cluster au niveau interne et externe (*national et international*) : site internet, parution de newsletters sur le web et dans les médias, organisation d'événements (*séminaires, congrès, etc*) (*p.ex.*, à Munich, l'une des missions du « Bio^M Biotech Cluster Development GmbH » est de développer la visibilité du biocluster à l'aide de newsletters, médias, organisations d'événements, etc).

La présence d'une organisation et de diverses structures (*aménagements de services et de locaux*) sont des éléments importants pour l'expansion du pôle, l'attractivité des investisseurs et le maintien du succès à long terme du cluster.

Indicateurs mesurant le niveau et la qualité des activités de support :

- Le nombre et l'efficacité des incubateurs, des parcs technologiques et d'affaires, des sociétés de transfert de technologies.

- La qualité et la présence d'équipes d'experts, de cabinets de conseil et de sociétés de services: propriété intellectuelle, business development, finance, ressources humaines, réglementation, logistique, CRO, production, formation, aides à la levée de fonds, etc.
- Le nombre de plateformes d'échange et de communication, le nombre d'événements organisés développant les réseaux.

- **Les investissements financiers**

L'une des caractéristiques des entreprises innovantes dans le secteur de la santé, et particulièrement des biotechs, est leurs besoins d'un temps relativement long pour le développement de leurs produits. Ainsi, le lancement, la survie et l'essor de ces entreprises sont en grande partie dépendants du capital-risque (*venture capital*). Celui-ci intervient, à la fois, aux phases précoces de développement de l'entreprise (« *early stage* », *phase d'amorçage*) correspondant aux étapes de preuve de concept, et aux phases plus tardives (« *late stage* », *phases de développement et de commercialisation*) visant à valider le produit de santé via des études précliniques et cliniques pour le lancement commercial. Lorsque l'entreprise arrive à maturation et qu'elle est capable de s'autofinancer (*trésorerie positive, chiffre d'affaires significatif*), elle peut décider d'accélérer son expansion en faisant appel à du capital-développement. L'ensemble de ces éléments indique que le secteur du capital-investissement est un élément essentiel pour le développement des entreprises aussi bien que pour le dynamisme du biocluster.

La proximité des organismes de financements tels que les banques, les sociétés de capital-risque (*p.ex.*, à Munich, le « *Bio^M AG Munich Biotech Development* » dispose d'un fond de capital-risque pour participer au financement de jeunes entreprises locales innovantes ; à Boston, le « *Harvard Innovation Lab* » investit dans des start-ups), les sociétés de transfert de technologie, ainsi que la capacité des entreprises à lever des fonds publics ou privés (*fonds de capital-risque, fonds gouvernementaux, dons de diverses fondations, prêts/emprunts, investissements de business Angels*) sont des éléments déterminants pour le développement des entreprises et la réussite du biocluster.

En addition, un contexte socio-économique (*politiques publiques de soutien à l'innovation, réglementation, fiscalité, etc*) favorable à l'innovation représente une opportunité clé dans le développement du biocluster. Ce type d'opportunité est notamment présent dans les bioclusters étudiés, dont quelques exemples sont repris ci-dessous :

- En Chine :
 - Ouverture économique de la Chine et adoption de lois sur la protection de la propriété intellectuelle.
 - Investissement massif dans la recherche (*200Md\$ investi par an*).

- En Allemagne :
 - o Importance des financements publics mis en place pour l'Education et la Recherche pour favoriser le transfert de technologie (*tels que le « Health Research Framework Programme » (5,5Md€) et le « National Research Strategy BioEconomy 2030 » (2,4Md€).*)
 - o Mise en place de divers dispositifs fiscaux de soutien à l'innovation (*dispositif de « Double Taxation Agreement », baisse des charges fiscales des entreprises.*)
 - o Dispositifs de financements privés tels que le « Programme High-Tech Gründerfonds » (*500M€ de fonds d'amorçage pour les start-ups*) et la délivrance de prêts avantageux par la banque KfW.

- Au Royaume-Uni :
 - o Existence de nombreux fonds d'investissements pour les sciences de la vie et les biotechnologies (*« UK Research Partnership Investment Fund » (300M£), Fond de croissance régional « Regional Growth Fund » (42M£).*)
 - o Avantages fiscaux divers (le « Seed Enterprise Investment Scheme » et le « Finance Act »).
 - o Facilités d'obtention de fonds privés via le capital-risque (*le « UK Innovation Investment Fund » le « Enterprise Capital Funds programme » (300M£) et le « Business Angel Co-Investment Fund » (50M£)*)

- Aux Etats-Unis :
 - o Importance de l'investissement public: le Programme « Small Business Innovation research », le programme « Small Business Technology Transfer », le « NIH Exploratory/Developmental Research Grant Award ».
 - o Divers dispositifs fiscaux : crédit d'impôt, possibilité de rapatriement des fonds étrangers sans payer d'impôts.
 - o Importance du financement privé : Développement du « crowdfunding », marché boursier américain très dynamique, culture entrepreneuriale très développée.

Indicateurs mesurant le niveau des investissements financiers :

- La présence de fonds de capital-risque, de business Angels, de fonds gouvernementaux ou européens, de banques, de donateurs et de tous autres investisseurs potentiels.
- La capacité à lever des fonds (*capital d'amorçage, capital-risque, fonds publics, fonds de fondations et prêts/emprunts*) et à avoir accès à ces fonds.
- Le montant des investissements privés et publics et leurs conditions (*p.ex., taux d'intérêt, paiement initial*).

- La présence de structures aidant à la levée de fonds.
- La présence de politiques publiques et d'un contexte réglementaire et socio-économique favorables à l'innovation : dispositifs fiscaux, réglementation, droits encadrant la propriété intellectuelle, efficacité de l'administration (*essais cliniques, mobilité des chercheurs, coûts des procédures, le niveau de bureaucratie, etc*), culture entrepreneuriale.

▪ **Le cadre de vie :**

Un cadre de vie de qualité participera à l'attraction de scientifiques, de managers et d'entrepreneurs talentueux au sein du biocluster. La présence de campus au sein du cluster (*p.ex., le campus de Tsinghua fait parti du top 10 mondial des plus beaux campus ; les campus de Boston présentent de nombreux espaces verts et sont proches du centre-ville*), de lieux de détente, de restauration, de sport ou de loisirs sont des éléments participant au bien-être au travail du personnel et drainent la performance des activités de R&D et l'attractivité du cluster. En cela, le cadre de vie fait partie des déterminants clé de réussite des biocluster.

De plus, la localisation géographique du biocluster peut être un élément déterminant pour sa dynamique économique. A titre d'exemple, le biocluster de Boston bénéficie de par sa localisation du premier marché pharmaceutique au monde.

En addition au cadre de vie à l'intérieur du biocluster, la qualité de vie de la ville ou du pays accueillant le biocluster est un élément déterminant dans l'attractivité et le succès du cluster (*p.ex., Munich fait partie du top 5 mondial des villes du monde où il est agréable de vivre ; Boston fait partie du top 10 du classement international des meilleures villes étudiantes*).

Il n'y a pas d'indicateurs permettant de mesurer précisément le cadre de vie, néanmoins, nous pouvons présenter quelques éléments clés y participant tels que :

- La qualité des infrastructures de transports et de communications (*p.ex., Boston*).
- La qualité des aménagements et des services publics (*systèmes de santé, système éducatif, qualité de l'eau et de l'air, ressources énergétiques, parcs publics et aménagements pour faire du sport*).
- Les conditions de vie : la localisation géographique, le climat et les risques naturelles, le niveau de vie, le niveau d'attractivité de la ville, le coût de la vie (*foncier, transports, etc*), la présence d'écoles internationales et d'hôpitaux renommés, la société générale (*stabilité politique, sûreté de la ville et du pays, Etat de droit*), le dynamisme culturelle et économique (*p.ex., Boston, Munich*),
- Les aménagements d'espace de bien-être au travail (*sport, restauration, détente, loisirs, etc*)

IV. DISCUSSION : Les leviers potentiels de la France en matière d'innovation thérapeutique

L'identification de la nature des déterminants clés de la réussite des clusters biopharmaceutiques, ainsi que l'apport des comparaisons internationales des systèmes d'innovation nous permet, en synthèse, de proposer une discussion sur les leviers potentiels de l'innovation thérapeutique en France.

1^{er} levier potentiel : Favoriser le développement d'un tissu industriel innovant et préserver l'industrie de la santé sur le territoire national.

Dans un rapport datant de juin 2013 relatif au financement de la recherche publique, la Cour des comptes souligne les performances de la France en matière de recherche, et notamment dans le domaine biomédical, mais tempère les résultats français en matière d'innovation en affirmant que *« notre pays a plutôt tendance à exporter ses technologies qu'à en développer les usages sur son territoire au profit de son industrie. Le système public de recherche se préoccupe insuffisamment des retombées économiques de la recherche, qui demeurent peu prises en compte dans les indicateurs de performance de la dépense publique »* [136]. La capacité de la France à transférer et à valoriser les découvertes issues de sa recherche académique est un élément essentiel dans le développement d'entreprises innovantes.

Selon les données de l'Insee, la France, en 2016, est le leader européen de la création d'entreprise dans le secteur marchand (525 000 entreprises créées) [137]. Néanmoins ce résultat est mitigé par la Cour des comptes qui affirme que seulement 66% des entreprises françaises créées en 2006 sont toujours en activité après 3 ans de création et seulement la moitié après 5 ans [138]. La Cour des comptes indique, ainsi, que *« ce n'est pas la quantité d'entreprises qui posent question mais plutôt leur qualité et leur pérennité »*.

Ainsi, selon le rapport de l'OPECST, la difficulté des jeunes entreprises françaises serait le passage entre la preuve de concept et la phase de commercialisation, appelé *« vallée de la mort »* représentée sur la *figure 12* [106].

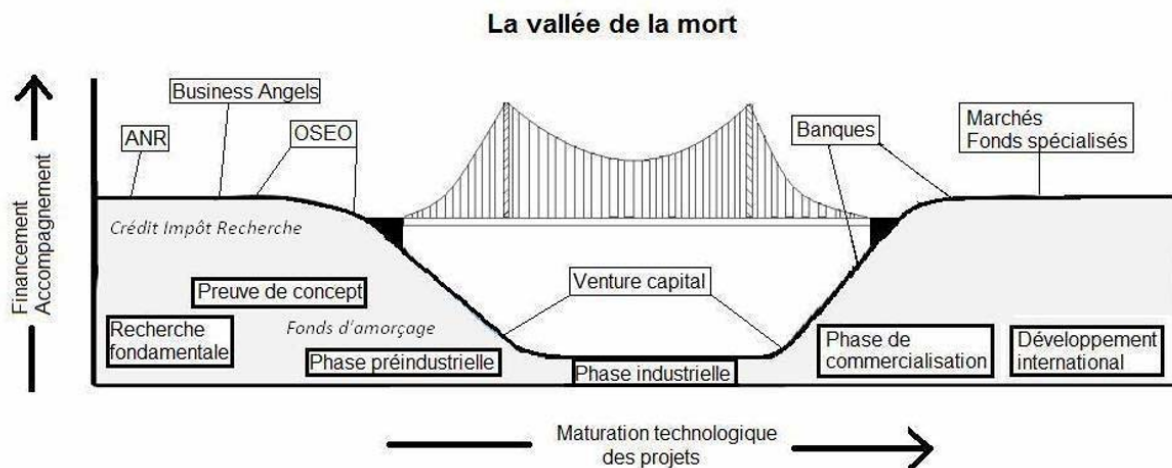


Figure 12 : Illustration de la "Vallée de la mort" des entreprises (Extrait du rapport parlementaire Innovation à l'épreuve des peurs et des risques, 2012)

Pour l'OPECST, « l'innovation reste souvent bloquée à la phase « prototype » ou « start-up » avant soit d'être bloquée faute de financement, soit délocalisée par le rachat de nos start-up par des grands groupes étrangers ». La vallée de la mort concrétise le manque d'investissement en capital-risque lors de la phase industrielle des entreprises innovantes (Figure 12). La figure 13 schématise les différentes phases de développement d'une entreprise.

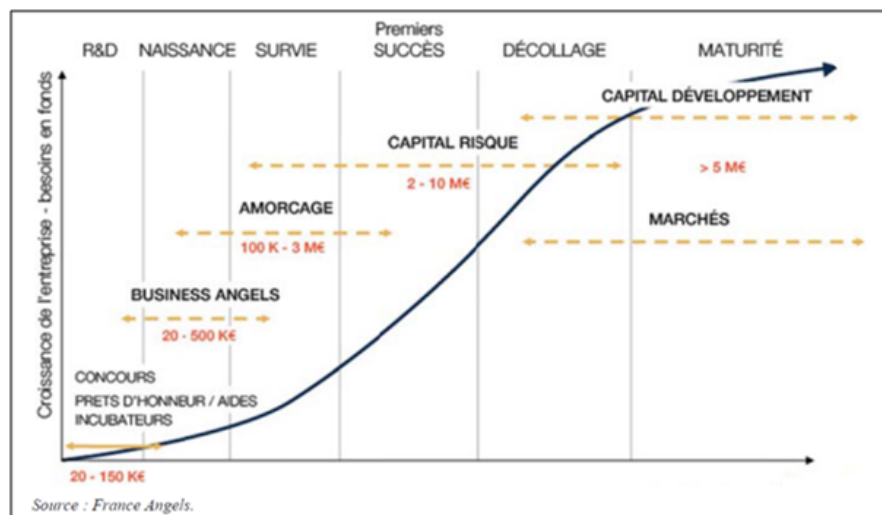


Figure 13: Illustration des différentes phases de développement d'une entreprise (Extrait de France Angels)

Selon la commission innovation de 2013, « le capital investissement apparaît insuffisamment développé en France au regard des besoins exprimés » [100]. A titre d'exemple, en 2012, 6,1 Md€ bénéficiaient en France à 1548 entreprises alors qu'au Royaume-Uni, 14 Md€ étaient investis dans 1000 entreprises [139, 140].

Quelles sont les pistes pour favoriser le développement des sociétés innovantes et préserver l'industrie de la santé sur le territoire national ?

- **Améliorer la capacité des entreprises innovantes à trouver du capital-investissement :**
 - ✓ **Le capital-risque des phases précoces : augmenter le nombre de Business Angels et le montant des investissements via des dispositifs fiscaux.**

Selon un rapport de l'office parlementaire relatif au financement de l'innovation datant de 2012, la France manque d'investisseurs privés pour l'amorçage des entreprises : les Business Angels. Le rapport indique qu'il serait intéressant que le système français se rapproche du système anglais [106].

Dans un rapport général sur le commerce extérieur de la France au Royaume-Uni datant de 2013, une comparaison des dispositifs d'incitation fiscale à l'investissement dans les entreprises innovantes est réalisée entre les deux pays [141]. Au Royaume-Uni, le dispositif d'incitation fiscale « *Enterprise Investment Scheme* » a pour objectif d'augmenter le nombre de *Business Angels* investissant leur argent personnel dans le développement de jeunes entreprises innovantes. En France, le même dispositif fiscal existe dans le cadre du dispositif ISF-PME visant les personnes payant l'Impôt Sur la Fortune (ISF). Néanmoins, le rapport souligne une différence très importante concernant le niveau d'exonération maximum annuelle pour un *Business Angel* entre les deux pays. En France, la limite de l'exonération est de 45 000 euros par foyer soumis à l'ISF alors qu'au Royaume-Uni, elle est limitée à 340 000 euros pour tout contribuable. Le rapport indique que le nombre de Business Angels et le montant des financements investis dans les petites entreprises innovantes est bien plus important au Royaume-Uni qu'en France. En 2008, la France comptait 4 000 *business Angels* ayant investi un montant de 50 M€ dans 500 entreprises. Concernant le Royaume-Uni, pour cette même année, il y avait 30 000 *business Angels* ayant investi 750 M€ dans 3 500 entreprises.

Cette analyse concernant les incitations fiscales est aussi partagée par le professeur Meunier, ancien président de l'académie des sciences. Dans son allocution au colloque du Collège de France sur l'innovation thérapeutique, il a notamment proposé l'idée d'une réforme de l'ISF afin d'augmenter le nombre et le montant du capital-risque en France [47]. Il souligne aussi que les business Angels de par leur expérience professionnelle et culture entrepreneuriale participent à la réussite de l'entreprise en partageant leur expertise lors de l'accompagnement des entrepreneurs.

- ✓ **Le capital-risque des phases tardives : Dépasser une problématique socio-culturelle.**

La commission nationale d'évaluation des politiques d'innovation (2016) et la Commission Innovation (2013) ont soulignées la difficulté pour les jeunes entreprises françaises à avoir accès à du capital-risque « *late stage* » [100, 107]. En se basant sur des données statistiques de l'OCDE, ces commissions ont notamment soulevé le fait que les investisseurs français n'étaient pas capable

d'investir des dizaines voir des centaines de millions d'euros contrairement, par exemple, aux investisseurs américains. Cela a pour conséquence de diminuer le développement des entreprises au-delà de leur phase initiale et la transformation des PME (petites et moyennes entreprises) en ETI (Entreprise de taille intermédiaire).

Selon les données statistiques de l'OCDE datant de 2015, le montant investi en capital-risque aux Etats-Unis est environ 16 fois supérieur à celui investi en France.

Pourquoi une telle différence d'investissement dans le capital-risque ?

Selon Jim Soleymanlou, fondateur de la société RainMarkers et expert spécialisé dans l'analyse des investissements dans le domaine du *venture capital*, une telle différence peut s'expliquer via deux éléments [142] :

- Le dynamisme des marchés financiers américains et la présence d'une liquidité plus abondante aux Etats-Unis, notamment lié aux fonds de « *Leverage Buy Out* » américains (*fonds d'investissement ayant la particularité de recourir au crédit pour financer leur investissement*).
- La culture entrepreneuriale. Selon l'expert, de manière générale, les investisseurs américains sont plus disposés à prendre des risques que leurs homologues européens. Les américains se montrent plus sensibles au potentiel de développement du projet qu'au risque de perdre leur capital.

✓ Développer le « *crowdfunding* », le financement participatif.

Le « *crowdfunding* » ou financement participatif ou socio-financement a été développé dans le domaine des sciences de la vie dans les années 2000 aux Etats-Unis. Le « *crowdfunding* » comprend différents types de financements tels que le don, la récompense (don avec contrepartie), le prêt et le capital-investissement [143]. En France, on recense aujourd'hui plus d'une soixantaine de plateformes de « *crowdfunding* » telle que « *Ulule* » (1^{ère} plateforme européenne) [144]. Ce nouveau type de financement faisant appel à un grand nombre de personnes pour financer différentes étapes de développement d'une entreprise innovante représente une opportunité intéressante pour dynamiser le capital-investissement.

- **Améliorer la capacité des offices de transfert de technologies à lever des fonds pour le financement des jeunes spin-offs/start-ups.**

Une étude de l'institut Montaigne traitant de l'innovation en santé met en lumière des différences dans les capacités à lever des fonds de capital-investissement entre le Royaume-Uni et la France. L'office de transfert technologique nommé « *Imperial College Innovation* » anglais peut être comparé à l'office français INSERM Transfert. La différence étant que le premier lève des fonds pour financer les spin-

offs de quatre grandes universités britanniques (*Cambridge, Oxford, Imperial College London et University College*) et le deuxième est adossé à un institut de recherche. « *INSERM Transfert Initiative* » est la branche capital-investissement d'INSERM Transfert qui dispose de fonds à 70 % d'origine publique, le reste provenant d'entreprises. A la différence d'INSERM Transfert, l'« *Imperial College Innovation* » est cotée à la bourse de Londres ce qui lui permet de lever des fonds directement sur les marchés financiers. Ainsi, l'étude montre qu'en 2012, INSERM Transfert disposait d'un capital de 35,5 M€ alors que l'« *Imperial College Innovation* » possédait un capital de 200 M€ levé sur les marchés financiers, soit un capital cinq fois plus important que INSERM Transfert pour le financement des jeunes spin-offs et start-ups.

- **Faciliter l'accès au marché des start-ups et des PME par la commande publique et l'alignement des politiques de santé publique aux stratégies industrielles et de soutien à l'innovation.**

L'analyse des bioclusters internationaux démontre le lien entre le dynamisme du tissu industriel et la présence d'un marché (*p.ex., le dynamisme du biocluster de Boston et la présence du premier marché pharmaceutique au monde aux Etats-Unis ; l'émergence du biocluster de Tsinghua et les besoins grandissant de la Chine en santé, 2^{ème} marché pharmaceutique*).

La commission innovation de 2013 indique que pour les jeunes entreprises innovantes, « *les difficultés les plus importantes en termes financiers apparaissent au moment du 3^{ème} tour (lors de la commercialisation, besoins de capital développement)*. Si les pouvoirs publics peuvent difficilement répondre à ce besoin stricto sensu, ils peuvent néanmoins consolider les premiers référencements des jeunes entreprises françaises par la commande publique » [100].

Dans un rapport du centre d'analyse stratégique concernant l'attractivité de la France et le développement de la filière santé, le rapporteur Jacques Lewiner souligne les difficultés d'accès au marché et au remboursement pour les jeunes entreprises innovantes [145]. Selon lui, « *Une problématique récurrente réside dans la fuite de l'innovation des start-up françaises, bien souvent rachetées par de grandes entreprises d'origine étrangère [...] L'innovation provenant des laboratoires de recherche en France profite assez peu au tissu industriel français* ». Le rapporteur explique que les difficultés d'accès au marché ralentissent l'innovation et en diminuent l'impact sur le marché, notamment en réduisant le retour sur investissement que procure la vente des produits de santé innovants. Il ajoute que ces difficultés d'accès au marché diminuent l'efficacité des mesures prises pour soutenir l'innovation telles que le crédit impôt recherche (CIR), les pôles de compétitivité ou les structures de transfert et de valorisation. Dans la même idée, le G5 santé, groupe de réflexion regroupant les principales entreprises françaises de la santé et des sciences de la vie, a notifié que « *les mesures de soutien en amont à l'innovation décidées ou maintenues sont très favorables (CIR, statut de jeune entreprise innovante, politique des pôles de compétitivité et des investissements d'avenir, etc)*

mais ne sont pas en cohérence avec l'absence de soutien en aval, alors même qu'il s'agit de politiques d'achats publiques dont l'Etat possède tous les leviers ». Les rapports de l'OPECST et de la Commission Innovation ont eux-aussi souligné un certain manque de convergence des politiques de santé publique, des politiques de soutien à l'innovation et des stratégies industrielles dans le secteur de la santé. Et ce, malgré la mise en place de comités interministériels tel que le Comité stratégique de la filière des industries et technologie de la santé [100, 106].

Une première solution a été apportée par les pouvoirs publics pour palier à ces difficultés d'accès au marché. A travers l'action n°32 du pacte national pour la compétitivité ayant pour objectif « *d'accompagner le développement des PME de croissance innovantes en mobilisant l'achat public* », le gouvernement a décidé de mobiliser l'achat public pour stimuler l'innovation et le tissu industriel français. L'objectif étant que d'ici 2020, 2% de la commande publique de l'Etat, de ses opérateurs et des hôpitaux soient réalisés auprès des PME et ETI innovantes [146].

Ces difficultés d'accès au marché pour les entreprises innovantes soulignent la nécessité d'aligner, sur le long terme, les politiques de santé publique avec les stratégies industrielles afin de rendre efficient l'ensemble des dispositifs de soutien à l'innovation mis en place par les pouvoirs publics.

2^{ème} levier potentiel : Garantir un haut niveau d'excellence scientifique.

▪ Dynamiser la recherche publique par un haut niveau d'investissement en R&D

Selon les données de la banque mondiale, la France se positionne à la 13^{ème} place mondiale pour le niveau de ces dépenses en R&D pour l'année 2016. La France dépense 2,23 % de son PIB en R&D, ce qui la positionne derrière l'Allemagne (2,88%) et les Etats-Unis (2,81%). De plus, la Cour des comptes identifie une stagnation de la dépense intérieure de la R&D publique et privée depuis 10 ans alors qu'elle progresse dans de nombreux pays tels que l'Allemagne et la Chine [136]. A titre d'exemple, entre 2002 et 2012, les dépenses en R&D ont augmenté en France de 2,90 %, dans l'UE de 11,6%, en Allemagne de 15,92% et en Chine de 44,81% [147]. Les efforts croissants de la Chine et de l'Allemagne dans l'investissement de leur activité de R&D (publique et privé) associés à la croissance de leur performance en terme d'innovation rend nécessaire la mise en place d'une discussion autour de la dynamique des budgets de R&D en France.

▪ Besoin de trouver le juste équilibre entre le financement de la recherche fondamentale et appliquée ?

Comme l'indique le rapport de l'OPECST sur l'innovation, le mode de financement de la recherche française « *a été marqué par la croissance du financement sur projet* » [106]. Cette orientation a notamment été confirmée par le conseil de la modernisation des politiques publiques en avril 2008

soutenant l'idée que la sélection sur projet permettait de soutenir l'excellence et la coordination de la recherche [148]. Néanmoins, cette orientation a fait l'objet de nombreuses critiques rapportées dans un rapport du Sénat relatif à l'évaluation de la recherche et de l'innovation en France [149].

Dans ce rapport, les chercheurs expriment leurs inquiétudes vis-à-vis de ce type de financement sur projet et expliquent que cette programmation de la recherche pourrait être un élément faisant obstacle à l'émergence de découvertes issues de la recherche fondamentale, dont les projets au long-terme ne rentrent pas dans la logique des appels à projet de l'ANR. La recherche fondamentale, de par son originalité et sa liberté, génère des ruptures conceptuelles qui, une fois transformées en innovations, assurent le succès des économies basées sur la connaissance.

Ainsi, la direction du CNRS a demandé à ce que les appels « blancs » (projets libres ou programme blanc de l'ANR) représentent 50% du budget de l'ANR. Aujourd'hui, le taux de projets blancs est toujours fixé à 30%. En comparaison, la direction du CNRS indique que la « *National Science Foundation* » (NSF) américaine « *donne l'exemple d'une gestion très volontariste sur la base de programmes blancs, promouvant la prise de risque scientifique afin de favoriser les innovations de rupture avec une proportion d'appel blanc à hauteur de 70%* » [149]. Dans la même lignée, huit grands scientifiques de l'Académie des sciences et du collège de France, dont trois Prix Nobel, ont signé une tribune commune pour souligner la faiblesse des crédits accordés à recherche publique et le manque de programmes blancs financés par l'ANR pouvant à terme nuire à la créativité des chercheurs [150]. Afin d'illustrer l'importance de la recherche fondamentale dans le processus d'innovation, quelques exemples de découverte fondamentales se transformant en innovations majeures sont données ci-après dans un encadré.

Encadré : Exemples de découvertes de recherche fondamentale se transformant en innovations majeures

- Le brevet de la PCR : déposé en 1958 par l'entreprise Cetus Corporation. C'est le brevet le plus cité dans les classes correspondant à la pharmacie et aux biotechnologies [151]. Ce brevet protège un procédé d'amplification des acides nucléiques appelé PCR (Réaction en chaîne par polymérase). Cette technique a révolutionné la biologie moléculaire et est notamment à l'origine du développement des biotechnologies et du séquençage humain. Il est intéressant de noter là que la technique PCR utilise dans son procédé de nombreuses enzymes provenant de bactéries vivant en milieu extrême telle que la bactérie *Thermus aquaticus* contenant l'enzyme taq polymérase et découverte par le microbiologiste Thomas Brock lors de travaux de recherche fondamentale dans le parc de Yellowstone aux Etats-Unis en 1969 [152].
- En 1987, la découverte au CIML de la protéine immuno-modulatrice CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) exprimée sur les lymphocytes T. Cette découverte fondamentale permettra, 20 ans plus tard, le développement d'un anticorps monoclonal utilisé avec succès dans l'immunothérapie anticancéreuse désignée comme la discipline médicale « *breakthrough* » de l'année 2013 par la revue Science [153].

Dans une période de budget de recherche restreint, de nombreux observateurs se demandent si ce type d'études fondamentales auraient passé la barre des agences de financements. Dans son allocution au Collège de France, le professeur Meunier donne sa vision du financement de la recherche académique à travers le carré de Pasteur imaginé par l'économiste Donald Stokes [47]. Dans son carré, l'auteur définit quatre zones et deux axes représentant la qualité croissante, l'un en recherche appliquée, l'autre en recherche fondamentale (*Figure 14*).

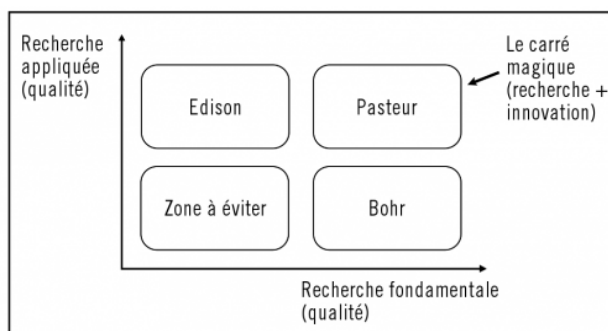


Figure 14 : Schéma du "carré de Pasteur" de E. Stokes (Extrait de la leçon inaugurale sur l'innovation, Meunier, 2015)

Trois de ces zones sont associés à des noms de scientifiques : pour illustrer l'excellence de la recherche fondamentale, le physicien Niels Bohr connu internationalement pour son modèle atomique de 1913 permettant de connaître la structure des atomes ; l'excellence de la recherche appliquée est représentée par Thomas Edison, l'inventeur ayant déposé plus de 1000 brevets dans le domaine de l'électricité ; Louis Pasteur incarne le carré d'excellence à la fois en recherche fondamentale et appliquée pour ses travaux sur la chiralité, la fermentation et la mise au point du vaccin contre le rage. Selon le professeur Meunier, « *Financer la recherche et l'innovation, c'est choisir le bon carré* » [47].

Pour conclure la réflexion sur l'équilibre du financement entre la recherche fondamentale et appliquée, il est intéressant de noter les différences culturelles sur la perception de ces types de recherche. A ce sujet, les allemands n'opposent pas la recherche fondamentale et la recherche appliquée, ni la recherche et la valorisation. Comme cité précédemment dans l'analyse des bioclusters, pour les allemands, « *La recherche est envisagée comme un continuum qui va de la production de connaissances à la production de produits. La valorisation de la recherche et de la technologie dans le but de créer de la richesse est considérée comme naturelle* » [154].

✓ **Viser l'excellence pour les universités françaises.**

Les exemples des universités d'Harvard, du MIT, de Cambridge et des universités d'élites allemandes soulignent l'importance de l'excellence universitaire dans les processus de recherche et d'innovation. De par leur renommée, ces universités attirent les meilleurs enseignants, chercheurs, scientifiques et étudiants du monde. Elles sont le vivier d'une formation d'excellence pour les nouvelles générations de scientifiques, d'entrepreneurs, de managers, etc. Leurs programmes universitaires sont orientés vers la promotion de la recherche et de l'innovation, vers la coopération interdisciplinaire et le développement de réseaux nationaux et internationaux.

En France afin de renforcer les synergies entre les acteurs universitaires et accroître l'attractivité internationale des sites universitaires (attirer les meilleurs chercheurs, étudiants, professeurs et faciliter l'accès aux appels à projets et aux financements nationaux et européens), un regroupement des communautés d'universités et établissement (ComUES) s'est réalisé, suite à l'adoption de la stratégie nationale de l'enseignement supérieur en 2013. Ce regroupement universitaire s'est inscrit dans la volonté de donner davantage d'autonomie aux établissements universitaires dans leurs orientations stratégiques et dans la gestion de leurs moyens et de leurs personnels [92].

A ce jour et selon le classement de Shanghai, la meilleure université française est l'université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC, Paris) classée 40^{ème} mondiale, suivie de l'université Paris Sud (41^{ème}), l'Ecole normale supérieure (69^{ème}) et l'université d'Aix-Marseille (101-150^{ème}) [155].

✓ **Garantir un cadre de vie agréable**

La dynamique de l'innovation thérapeutique repose avant tout sur le travail d'un groupe d'individu. En cela, le bien-être et la qualité de vie au travail sont des éléments déterminants pour attirer les professionnels les plus talentueux et pour accroître les performances des personnels dans leurs activités de recherche et d'innovation. Les notions récentes de « bien-être » et de « qualité de vie » au travail ont été largement diffusées par les grandes entreprises de la « *Silicon Valley* » (*p.ex., Google ou Facebook*) comme étant les moteurs essentiels de la créativité et de la performance de leurs salariés [156]. Ces notions de « bien-être » et de « qualité de vie » pourraient être d'avantage développées en

France afin de dynamiser les performances des entreprises et des institutions académiques dans leur capacité de recherche et d'innovation.

3^{ème} levier potentiel : Développer la culture entrepreneuriale, le Networking et l'interdisciplinarité :

Dans l'échelle classique des différences culturelles de Geert Hofstede, professeur d'anthropologie spécialisé en psychologie sociale, les français se distinguent particulièrement par leur « *très grande méfiance – contrôle de l'incertitude – aversion au risque* » [157]. Selon l'anthropologue, cette dimension est très fortement corrélée avec la propension à l'entrepreneuriat. Il explique que les individus issus de pays d'Europe latine (France, Italie, Espagne) sont moins enclins à entreprendre la création d'une entreprise que leurs homologues anglais, américains ou scandinaves, qui ont eux, une propension plus importante à l'entrepreneuriat.

Selon rapport de l'OPESCT et de la commission innovation, « *notre système éducatif décourage la prise de risque et stigmatise l'échec* » ce qui rend difficile l'entrepreneuriat. De plus, la commission ajoute qu'il y a « *nécessité de décroisonner encore plus et d'apprendre à nos jeunes la richesse de travailler ensemble sur un projet avec des cultures et des formations différentes* » [100, 106].

La commission indique qu'il « *importe d'envisager des réformes de fond en matière d'éducation de masse à l'entrepreneuriat et à l'innovation. Les innovations de 2025 seront le fait d'individus aujourd'hui en formation. Notre école doit enseigner et valoriser la prise de risque et son corollaire, l'échec. L'expérimentation, l'audace, la création, l'esprit projet doivent être encouragés* » [100].

- **Développer la culture entrepreneuriale.**

Dès l'université

En France, dans le cadre du plan d'action en faveur du développement de la culture entrepreneuriale et de formation à l'innovation, un statut national étudiant-entrepreneur a été créé en septembre 2014 par le ministère de l'ESR. Ce statut permet à l'étudiant d'élaborer un projet entrepreneurial dans l'un des 29 PEPITES (Pôles Etudiant Pour l'Innovation, le Transfert et l'Entrepreneuriat), tout en validant un diplôme d'établissement étudiant-entrepreneur (D2E) [158]. A ce jour, plus de 3000 étudiants français bénéficient de ce statut. En outre, un concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes et prix PEPITE ont été mis en place afin de détecter et soutenir les meilleurs projets de création d'entreprises innovantes. Les projets dont la preuve de concept n'a pas encore été établie ont la possibilité de postuler à une bourse « *French Tech Emergence* » mis en place par bpifrance [159].

Le statut d'étudiant-entrepreneur est une première mondiale et peut permettre d'offrir un dispositif de plus dans la construction d'un environnement facilitant la prise d'initiative et favorable à l'innovation [160]. D'autres mesures ont été mises en place telle qu'une offre de formation à l'entrepreneuriat et l'innovation dans toutes les filières de l'ESR dès la licence [92, 161].

Pour compléter la réflexion, la présence d'incubateurs d'entreprises au sein des universités et de plateformes éducatives, mises en place aux Etats-Unis (p.ex., « *Harvard Innovation Lab* » et du « *MIT Entrepreneurs Hub* ») ou en Chine (« *Tsinghua x-lab* »), pour développer la culture entrepreneuriale des étudiants pourraient se révéler être de bonnes initiatives à suivre en France.

Après le doctorat

La mise en place de formations à l'entrepreneuriat pour les scientifiques déjà diplômés est un élément important pour favoriser le transfert et la valorisation des découvertes issues de la recherche académique. Dans ce sens, la loi Allègre a permis de mettre en place le statut de chercheur-entrepreneur et de mettre à la disposition des chercheurs des formations complémentaires (entrepreneuriat, propriété intellectuelle, management, business développement, etc) [115]. Il est intéressant de noter que ce type de formations complémentaires peut être présent au sein des services proposés par les bioclusters.

▪ Développer le Networking et l'interdisciplinarité

Selon le rapport de la SNR, les différentes disciplines de la santé (biologie, médecine, sciences sociales) sont encore très segmentées et les échanges d'expériences demeurent faibles avec les autres disciplines scientifiques (telles que la physique, l'informatique ou les mathématiques, etc) et les domaines du transfert de technologie et de la valorisation (propriété intellectuelle, business développement, finance, affaires réglementaire et juridique, etc) [91].

Il y a nécessité de développer l'interdisciplinarité et le « Networking » via :

- Le décloisonnement des filières de l'enseignement supérieur (entre filières et, entre université et écoles) et favoriser les doubles cursus. Récemment, le ministère de l'ESR a mis en place le dispositif « *Double Ascension* » qui décloisonne toutes les filières de l'enseignement supérieur et propose des passerelles entre les universités et les grandes écoles [162]. De la même manière, la mobilité thématique (c'est-à-dire entre les disciplines de recherche) doit être favorisée pour les chercheurs.
- L'organisation d'événements favorisant les rencontres de professionnels de différents domaines et la création de plateformes d'échange d'expériences et de communication. Les exemples du « *Bio^M Biotech Cluster Development GmbH* » à Munich, du « *Cambridge Science Park* » ou du « *MIT Entrepreneurs Hub* » pourraient être des initiatives à suivre dans

le développement des bioclusters français pour favoriser la constitution de réseaux et l'interdisciplinarité.

- La promotion de l'internationalisation des cursus universitaires (*p.ex, programmes d'échanges universitaires Erasmus, doctorat en co-tutelle*) et des accords de coopération internationaux ou nationaux au sein des institutions académique de recherche et des bioclusters afin de stimuler la mise en place de partenariats (*public-public / public-privé / privé-privé*) et la mobilité géographique des chercheurs. A titre d'exemple, le programme « *Actions Marie Sklodowska-Curie* » du programme Horizon 2020 a pour but de financer la mobilité des chercheurs [163].
- Le développement de la mobilité sectorielle des chercheurs et des enseignants-chercheurs vers l'entreprise afin de renforcer les coopérations et faciliter l'entrepreneuriat. Par comparaison avec l'Allemagne (*où la coopération entre la recherche académique et privé est installée depuis longtemps*), la mobilité intersectorielle public-privé reste faible en France [164]. En ce sens, le rapport de l'académie des Sciences évaluant les 10 ans de la loi Allègre de 1999 fait le constat d'une mauvaise connaissance des dispositifs existants pour favoriser la mobilité des scientifiques vers l'entreprise, la consultance ou la création d'entreprise. Ainsi, des dispositifs ont été mis en place afin d'encourager la mobilité des chercheurs vers le secteur privé tels que, le « *Vade-mecum* » des passerelles « public-privé » ou encore la « médaille du CNRS » dédiée à l'innovation [165, 166].

CONCLUSION

L'objectif de ce travail de thèse était de comprendre les enjeux, les processus et les leviers de l'innovation thérapeutique en France. Face aux enjeux sanitaires et socio-économiques de l'innovation en santé, la présentation des stratégies et des moyens alloués par les différents acteurs du monde de la santé (publics et privés) a permis de mettre en lumière la complexité et l'évolution des processus d'innovation pharmaceutique. La dynamique de l'innovation thérapeutique est associée aux progrès technico-scientifiques (développement des biotechnologies et de la médecine personnalisée) et à l'émergence de nouveaux besoins médicaux liés en grande partie à la transition épidémiologique des maladies (vieillesse de la population, chronicisation des pathologies).

La réorganisation récente des processus de R&D de l'industrie pharmaceutique souligne l'absence de rapport linéaire ou de corrélation entre le montant investi dans les activités de R&D et la performance en termes de retombées innovantes. De la même manière, il n'y a pas de continuum linéaire, en médecine translationnelle, qui va de l'invention dans un laboratoire de recherche à l'application concrète au lit du patient. Il y a nécessité de faire des passerelles et des allers-retours entre les différents chaînons de l'innovation. L'innovation est par définition imprédictible, ce qui signifie qu'il y a une part de risque dans le processus d'innovation qu'il faut accepter et savoir financer au bon moment. L'innovation est un processus complexe et nécessite un ensemble de conditions favorables et multidimensionnelles (scientifique, culturelle, industrielle, etc). Pour cela, un nouveau paradigme de l'innovation tend à émerger : l'innovation dite «ouverte ou collaborative» («*Open innovation*»). Cette nouvelle forme d'innovation s'organise au sein de structures nommées clusters d'innovation biopharmaceutiques (ou pôle de compétitivité en santé). Ces bioclusters ont été fondés sur la volonté des pouvoirs publics à coordonner leurs politiques de santé publique à celles de soutien à la recherche biomédicale et à l'innovation dans le but de valoriser les découvertes issues de la recherche académique, de répondre aux défis de l'innovation thérapeutique et aux besoins médicaux d'aujourd'hui et de demain.

De par leur position clé dans les nouvelles stratégies d'innovation pharmaceutique, la dernière partie de ce travail a consisté à identifier les déterminants clés de l'efficacité des bioclusters. Pour cela, l'étude des caractéristiques et de la performance de quatre bioclusters d'excellence mondiale en matière d'innovation a été réalisée. La détermination de six éléments clés de leur réussite (l'excellence scientifique, le tissu industriel, la dimension culturelle, les activités de support, les investissements et le cadre de vie), couplée à une comparaison des systèmes internationaux d'innovation a permis en synthèse de proposer une discussion sur les leviers potentiels de l'innovation thérapeutique en France.

Ainsi, l'enseignement que nous pouvons tirer de ce travail de thèse est que, quelque soit la créativité et l'inventivité de la recherche, quel que soit le niveau d'investissement dans la R&D, si l'ensemble des chaînons de l'innovation n'est pas mis en place, cette recherche ou cette inventivité ne se transformera

pas en progrès réels de santé pour le patient. En conclusion, une politique de soutien à l'innovation se doit d'être globale et cohérente : financer une recherche de qualité d'une part et créer des bonnes conditions d'innovation et de valorisation d'autre part. Comme disait Pasteur, il faut « *avoir l'esprit préparé* » ou autrement dit, voir le potentiel des découvertes et ne manquer aucune étape nécessaire du processus d'innovation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Murray, C.J., et al., *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2197-223.
2. *Stratégie Nationale de Santé, Ministère des affaires sociales et de la santé*. 2013.
3. Schumpeter, J.A. and R. Opie, *The theory of economic development; an inquiry into profits, capital, credit, interest, and the business cycle*. Harvard economic studies., 1934, Cambridge, Mass.: Harvard University Press. xii, 255 p.
4. http://www.arts-et-metiers.net/sites/arts-et-metiers.net/files/asset/document/biblio_inpi.pdf.
5. Schumpeter, J.A., *Capitalism, socialism, and democracy*. 1942, New York.: Harper. x, 381 p.
6. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00605363/document>.
7. <https://www.oecd.org/fr/sti/inno/2367523.pdf>.
8. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_fr.pdf.
9. Jane-Laure Danan, M.B., Henry Coudane, Gisèle Kanny, *From the need for innovation to the emergence of innovative practices in healthcare*. Hegel, 2014. **4**(3): p. 279-286.
10. <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/les-3-champs-de-l-innovation-en-sante>.
11. <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/innovation-en-sante-le-ministere-s-engage>.
12. Gallois, L., *Pacte pour la compétitivité de l'industrie française*. 2012, Commissariat général à l'investissement.
13. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid71192/une-strategie-industrielle-audiapason-de-la-politique-de-sante-publique.html>.
14. <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/les-acteurs-de-l-innovation-en-sante>.
15. *Décret n° 2014-629 du 18 juin 2014 portant création du comité interministériel pour la santé 2014*, JORF n°0140 du 19 juin 2014 texte n° 26
16. <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dies-la-delegation-a-l-innovation-en-sante>.
17. André Syrota, O.C., *5 propositions pour la médecine du futur, un enjeu majeur pour la France*. 2017.
18. Paillé, J.-Y., *Biotechs : un fonds de 340 millions d'euros pour garder les pépites françaises*, in *La Tribune*. 2016.
19. Lichtenberg, F.R., *The Effect of New Drugs on Mortality from Rare Diseases and HIV*. NBER, 2001(December 2001).
20. Lichtenberg, F.R., *The effect of using newer drugs on admissions of elderly Americans to hospitals and nursing homes: state-level evidence from 1997 to 2003*. Pharmacoeconomics, 2006. **24 Suppl 3**: p. 5-25.
21. Lichtenberg, F.R., *Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7*. Pharmacoeconomics, 2012. **30**(3): p. 197-211.
22. Lichtenberg, F.R., *The impact of cardiovascular drug innovation on the longevity of elderly residents of Switzerland, 2003-2012*. Nordic Journal of Health Economics, 2015.
23. Lichtenberg, F.R., *The impact of biomedical innovation on longevity and health*. Nordic Journal of health Economics, 2015(The value of new technology).
24. Fuchs, V.R. and H.C. Sox, Jr., *Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations*. Health Aff (Millwood), 2001. **20**(5): p. 30-42.
25. Grootendorst, P., E. Pierard, and M. Shim, *Life-expectancy gains from pharmaceutical drugs: a critical appraisal of the literature*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2009. **9**(4): p. 353-64.
26. *L'état de santé de la population en France*. 2017, Santé Publique France.
27. *Code de la santé publique - Article L.5111-1*.
28. *Code de la santé publique - Article L5121-8*.
29. *Directive Européenne 2004/27/CE*.
30. *Code de la santé publique - Article L.5121-12*.

31. *Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.*
32. *Code de la Santé publique - Article L.162-17*
33. *Code de la santé publique - Article L.5123-2*
34. *Code de la santé publique - Article R.163-3*
35. *Code de la santé publique - Article R.322-2.*
36. *Code de la santé publique - Article R.163-18.*
37. *Code de la santé publique - article R.163-10- 1.*
38. *Code de la santé publique - article R.165-14.*
39. *Comité économique des produits de santé, rapport d'activité 2013.*
40. Lancry, P.-J., *L'innovation en santé*, in *Actualité et dossier en santé publique*. 2002.
41. *Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Haute Autorité de Santé.* 2016.
42. Arrow, K., *Economic Welfare and the Allocation of Resources for Invention*, in *The Rate and Direction of Inventive Activity: Economic and Social Factors*. 1962. p. 609-26.
43. Stéphane Becuwe, S.F.-N., Olivier Leblanc, Lucien Orio, Arnaud Parienty, Thierry Sauvin, Robert Soin, Stéphanie Treillet, *Economie contemporaine: Ouvrage numérique*. 2016: Nathan
44. <https://www.fda.gov/>.
45. LEEM, *Bilan économique des entreprises du Médicament - Edition 2017*. 2017.
46. Jean-François Bach, M.B.-D., Patrick Couvreur, Frédéric Dardel, Carine Giovannangeli, Jean-Pierre Maffrand, Daniel Mansuy, Bernard Meunier, Marc Port, *La chimie et la santé*. 2010: L'actualité chimique. 180.
47. Meunier, B., *L'innovation thérapeutique : évolution et tendances, Leçons inaugurales*. 2015. 80.
48. Henri Bonnemain, B.B., *Les relations entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics en France au cours des deux derniers siècles : de la liberté à la liberté surveillée*. Vol. 90. 2002: Persée.
49. <http://www.securite-sociale.fr/Les-grandes-dates-de-l-histoire-de-la-Securite-sociale>.
50. IRDES, *Historique de la politique du médicament en France, Rapport irdes*. 2017.
51. Dehesdin, A., *Du Stalino au Mediator : l'impact des crises sanitaires sur l'évolution de la législation pharmaceutique et des pratiques industrielles*, in *Pharmacie*. 2013, Paris 5.
52. Bara Fintel, A.T.S., Edson Carias, *The thalidomide tragedy : lessons for drug safety and regulation*, in *HELIX*. 2009.
53. DiMasi, J.A., H.G. Grabowski, and R.W. Hansen, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. *J Health Econ*, 2016. **47**: p. 20-33.
54. Sussex, J., et al., *Quantifying the economic impact of government and charity funding of medical research on private research and development funding in the United Kingdom*. *BMC Med*, 2016. **14**: p. 32.
55. <http://www.sanofi.fr>.
56. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>.
57. CNRS, *La Nalvelbine et le taxotère, histoires de sciences*, in *Communiqué de presse national, Paris, 19 Juillet 2017*. 2017, CNRS.
58. <http://www.ipubli.inserm.fr/>.
59. PhRMA, *2013 profile, biopharmaceutical research industry*. 2013.
60. Roy Levy, A.W., *Competition Policy Issues for Regulators: A U.S. Perspective on Pharmaceutical Industry Cases Before the Federal Trade Commission*. 2001, Office of Health Economics. p. 106-17.
61. Giulio Bottazzi, G.D., Marco Lippi, Fabio Pammolli, Massimo Riccaboni, *Innovation and corporate growth in the evolution of the drug industry*. *International journal of industrial organisation*, 2001. **19**(2): p. 1161-1187.
62. Quarterly, M., *Organizing for breakthrough innovation*, in *McKinsey & Company Home, Strategy & Corporate Finance*. 2016.
63. VanLang, C., *Why do pharmaceutical companies spend so little on R&D compared to their other expenses?*, in *Quora*. 2016.

64. David Leppert, R.G., *On being a neurologist in industry*. Annals of Neurology, 2013.
65. d'Abundo, A., *Qu'est-ce que le "pharmerging", nouvelle stratégie des laboratoires européens ?*, in *La Croix*. 2014.
66. www.pharmexec.com.
67. Munos, B., *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*. Nat Rev Drug Discov, 2009. **8**(12): p. 959-68.
68. Novasecta, *Breakthrough innovation : lessons for pharma R&D*. 2016.
69. DiMasi, J.A., *New Drug Innovation and Pharmaceutical Industry Structure: Trends in the Output of Pharmaceutical Firms*. SAGE journals, 2000. **34**(4).
70. <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet>.
71. Lehman, B. *The Pharmaceutical Industry and the Patent System* 2003.
72. Grabowski, H., J. Vernon, and J.A. DiMasi, *Returns on research and development for 1990s new drug introductions*. Pharmacoeconomics, 2002. **20 Suppl 3**: p. 11-29.
73. Jean O. Lanjouw, M.S., *Patent Quality and Research Productivity: Measuring Innovation with Multiple Indicators*. The economic journal, 2004. **114**(495): p. 441-465.
74. T.G. R., *Serendipity and the three princes, from the pergrinaggio of 1557*. 1965.
75. Depret, M.-H., *Changements technologiques, logiques institutionnelles et dynamiques industrielles*. 2007, CAIRN.INFO. p. 252.
76. <http://www.who.int/fr>.
77. Chesbrough, H.W., *Open Innovation: The New Imperative for Creating And Profiting from Technology*. First Trade Paper Edition ed. 2006.
78. <https://www.merckgroup.com/en/research/open-innovation.html>.
79. LEEM, *Bilan économique des entreprises du médicament 2016*. . 2016.
80. Michael Hu, K.S., Jack Sheu, Daniel Tschopp, *The Innovation Gap in Pharmaceutical Drug Discovery & New Models for R&D Success*. Kellogg School of Management, 2007.
81. Laura J. Vitez, R.K.H. *Trends in pharmaceutical mergers and acquisitions*. Biopharma dealmakers, 2016.
82. Weinmann, N., *R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et mutations*. 2008, Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi.
83. http://www.roche.com/about/business/disease_areas.htm.
84. Bayre, G. *Roche : remodèle ses activités mondiales de R&D*. Boursier.com, 2007.
85. http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Communique%20Instituts%20Curie-Roche%2010.07.17.pdf.
86. http://www.roche.com/partnering/about_partnering_at_roche.htm.
87. <http://www.industrie.com/pharma/roche-cree-un-nouveau-centre-de-rampden-chine,14468>.
88. <https://www.pfizer.co.uk/>.
89. *Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche* 2013, République Française.
90. *Livre Blanc de l'ESR, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*. 2017.
91. *Stratégie nationale de recherche, France Europe 2020, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*. 2013.
92. *Stratégie nationale de l'enseignement supérieur, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*. 2013.
93. *Stratégie nationale des infrastructures de recherche, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*.
94. *Stratégie nationale de culture scientifique, technique et industrielle, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche*. 2013.
95. *France Europe 2020, Un agenda stratégique pour la recherche et le transfert de l'innovation*. 2013.
96. <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid73300/comprendre-horizon-2020.html>.
97. <http://g5.asso.fr>.
98. <https://www.economie.gouv.fr/sante-filiere-industrielle-strategique>.
99. *Décret n° 2014-629 du 18 juin 2014 portant création du comité interministériel pour la santé, Legifrance*. 2014.

100. Lauvergeon, A., *Commission innovation : sept ambitions pour la France de 2025*. 2013, dgcis.
101. G. Filliatreau, F.L., S. Ramanana-Rahary, M-L. Taillibert, N. Teixeira, R. Vincent, *Indicateurs bibliométriques sur la production scientifique, en sciences de la vie, des institutions membres de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN)*. 2009, Observatoire des Sciences et des Techniques.
102. <https://www.aviesan.fr/>.
103. <http://www.reseau-chu.org/mieux-connaître-les-chu/1eres-medicales-mondiales/>.
104. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid54244/la-recherche-biomedicale-une-priorite-du-gouvernement.html>.
105. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid52316/signature-des-contrats-quadiennaux-2010-2013-des-contrats-strategiques-inscrits-dans-une-politique-de-site.html>.
106. Claude Birraux, J.-Y.L.D., *L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques*. 2012, Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
107. Jean Pisani-Ferry, M.H., Rémi Lallement, *Quinze ans de politiques d'innovation en France*. 2016, Commission nationale d'évaluation des politiques d'innovation.
108. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/>.
109. *Rapport d'activité 2016, Agence nationale de la Recherche*. 2016.
110. Sénat, *Projet de loi de finances pour 2017 : Recherche et enseignement supérieur*, Sénat, Editor. 2017.
111. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid24591/plan-campus.html>.
112. <http://www.gouvernement.fr/pia3-5236>.
113. http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid55892/comprendre-le-programme-investissements-d-avenir.html#Pourquoi_un_Programme_investissements_d_avenir_?
114. Scappaticci, E., *Indice mondial de l'innovation : la France en quinzième position*, in *Le Figaro Economie*. 2017.
115. *Loi no 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche (1) in 160*. 1999, Legifrance.
116. *Loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche (1)*. 2006, Legifrance.
117. <http://www.caissedesdepots.fr/investissements-davenir>.
118. Prager, J.-C., *Le management stratégique des grandes métropoles des pays avancés*. 2007, Agence pour la diffusion de l'information technologique.
119. Porter, M.E., *The Competitive Advantage of Nations*. 1990.
120. Mohammad Hosein Rezazadeh Mehrizi, M.P., *COMPARATIVE ANALYSIS OF SECTORAL INNOVATION SYSTEM AND DIAMOND MODEL (THE CASE OF TELECOM SECTOR OF IRAN)*. *Journal of technology management & innovation*, 2008. **3**(3): p. 78-90.
121. <http://franceclusters.fr>.
122. <http://competitivite.gouv.fr/>.
123. Cooke, P., *Biotechnology clusters as regional, sectoral innovation systems* *International Regional Science Review* 2002. **25**(1): p. 8-37.
124. Sternberg, R., *New firms, regional development and the cluster approach –What can technology policies achieve?* Springer, 2003: p. 347-371.
125. R. Seline, Y.F., *Global Hubs and Global Nodes of Biotechnology : an international scan of biotechnology strategies, initiatives and institutional capacity. Third Edition*. 2006, Global Bioeconomy Consulting LLC.
126. Lallemand, A.-S., *Etude des indicateurs spécifiques de performance des pôles de compétitivité*. 2012, Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services.
127. <http://www.eurobiomed.org>.
128. <http://www.eurobiomed.org/territoires-dexcellence>.
129. http://competitivite.gouv.fr/documents/commun/Les_Poles_en_mouvement/fiches_synthetiques/Fiche-Eurobiomed-fr.pdf.
130. <http://www.usine-digitale.fr/editorial/cambridge-le-troisieme-ecosysteme-le-plus-innovant-du-monde.N229010>, consulté le 23/09/2017.
131. <http://www.genengnews.com/the-lists/top-10-european-biopharma-clusters/77900926>, consulté le 23/09/2017.

132. <http://www.genengnews.com/the-lists/top-10-us-biopharma-clusters/77900917>, consulté le 23/09/2017.
133. <http://www.genengnews.com/the-lists/top-eight-asia-biopharma-clusters-2017/77900935>, consulté le 23/09/2017.
134. http://www.asiabiotech.com/15/1503/0034_0039.pdf, consulté le 23/09/2017.
135. <https://www.manager-go.com/strategie-entreprise/dossiers-methodes/diagnostic-strategique-swot>.
136. *Le financement public de la recherche, un enjeu national*. 2013, Cour des comptes.
137. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2562977>.
138. *Rapport d'évaluation. Les dispositifs de soutien à la création d'entreprises*, T. 1, Editor. 2012, Cour des comptes.
139. <http://www.afic.asso.fr/>.
140. <https://www.bvca.co.uk/>.
141. *Royaume-Uni : Economie du Rebond et Rebond de l'Economie ?* 2014, Rapport général et sectoriel de la Section des Conseillers du Commerce Extérieur de la France au Royaume-Uni.
142. Soleymanlou, J., *Quel est la différence entre un investisseur français et américain?*, in *Fusaco buzz*. 2017, RainMakers Private Equity.
143. <http://1001startups.fr/sites-crowdfunding/>.
144. Nacer Eddine Sadi, L.K., Maria Theodosiou *Le crowdfunding à la rescousse des start-ups de biotechnologie*, in *Harvard Business Review*. 2014.
145. Lewiner, J., *Rapport - Le dispositif médical innovant. Attractivité de la France et développement de la filière*. 2012, Centre d'analyse stratégique.
146. *La modernisation des achats de l'État et de ses opérateurs et la réforme du droit de la commande publique. Conseil des ministres du 27 mars 2013*. 2013, Ministère de l'Economie.
147. *Financement de la recherche : la France, élève médiocre.*, in *France Culture*. 2016, Radio France.
148. *Conseil de modernisation des politiques publiques*. 2008, Révision générale des politiques publiques.
149. Joseph KERGUERIS, C.S., *Recherche et innovation en France : surmonter nos handicaps au service de la croissance*. 2008, Sénat: Rapport d'information.
150. *Tribune : il faut repenser et renforcer l'Agence nationale pour la recherche !*, in *Le Point*. 2016.
151. https://www.epo.org/about-us/office_fr.html.
152. Brock, T.D., *The value of basic research: discovery of Thermus aquaticus and other extreme thermophiles*. *Genetics*, 1997. **146**(4): p. 1207-10.
153. Couzin-Frankel, J., *Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy*. *Science*, 2013. **342**(6165): p. 1432-3.
154. <http://www.ihest.fr/la-mediatheque/international/allemande-science-innovation/les-rapports-science-societe-en>.
155. <http://www.shanghairanking.com/fr/>.
156. <http://www.bipiz.org/recherche-avancee/google-investit-pour-le-bien-etre-de-ses-collaborateurs.html>.
157. Daniel BOLLINGER, G.H., *Les différences culturelles dans le management*. La Chaire D.S.O ed. 2001: Les Editions d'Organisation, 1987.
158. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid79926/statut-national-etudiant-entrepreneur.html>.
159. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid5745/presentation-du-concours-national-d-aide-a-la-creation-d-entreprises-de-technologies-innovantes.html>.
160. Lima, M., *Le Statut d'Étudiant Entrepreneur, un instrument de réduction de la peur du risque en France ?*, in *JDN*. 2014.
161. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid74824/developper-la-culture-de-l-entrepreneuriat-et-de-l-innovation-dans-l-enseignement-superieur.html>.
162. <http://m.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid51599/www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid51599/le-dispositif-double-ascension-un-projet-qui-decloisonne-toutes-les-filieres-de-l-enseignement-superieur.html>.

163. <http://www.horizon2020.gouv.fr/pid29758/actions-marie-sklodowska-curie.html>.
164. Ducarre, M., *Mission de l'emploi scientifique et du pilotage stratégique des ressources humaines*. 2012, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.
165. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid51021/www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid51021/passerelles-public-privé-les-notes-precisant-les-modalites-de-mobilite.html>.
166. Fekrane, C., *Mobilité : les chercheurs poussés vers l'entreprise*, in *TVT innovation*. 2010, Création et développement de l'innovation.
167. <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=b36f264d-5978-4c18-ba0e-9d1cb559fc89>.
168. Reuters *Sanofi-Aventis indemnisé par Apotex*. Le Figaro 2010.
169. Heller, M.A. and R.S. Eisenberg, *Can patents deter innovation? The anticommons in biomedical research*. *Science*, 1998. **280**(5364): p. 698-701.
170. <https://www.cairn.info/l-innovation-et-l-economie-contemporaine--9782804144692-p-63.htm>.
171. Shapiro, C., *The design and use of patents*. 2007, IESE-BBVA.
172. James Bessen, E.M., *Sequential innovation, patents, and imitation*. *The RAND Journal of Economics*, 2009. **40**(4): p. 611-635.
173. <http://www.medicinespatentpool.org>.

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des opérateurs publics impliqués dans l'innovation en santé (Extrait : Ministère de la Santé).....	112
Annexe 2 : L'usage stratégique du brevet.....	113
Annexe 3 : Les dernières grandes F&A des compagnies pharmaceutiques (Extrait LEEM, bilan économique 2016).....	115
Annexe 4 : Cartographie des dispositifs nationaux de soutien à l'innovation classés par objectifs principaux (Extrait du rapport « Quinze ans de politique d'innovation en France », France Stratégie, 2016).....	116
Annexe 5 : Liste des sources utilisées pour l'étude des bioclusters pharmaceutiques.....	117

Annexe 1 : Liste des opérateurs publics impliqués dans l'innovation en santé (Extrait : Ministère de la Santé)

- **Les agences régionales de santé (ARS)** : Rôle de diffusion des innovations au niveau régional.
- **L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)** : Unique organisme public de recherche français intégralement dédié à la santé humaine. Il conduit ses programmes de recherche en collaboration avec les **centres hospitalo-universitaires (CHU)** ainsi que d'autres partenaires publics ou privés, comme le **CNRS** ou l'**Institut Pasteur**, etc.
- **L'ASIP santé (agence des systèmes d'information partagés de santé)** : Développe une offre de produits et de services qui permettent de structurer et de développer la E-santé.
- **L'agence de biomédecine (ABM)** : Contribue à l'innovation dans le domaine des greffes, de la procréation, de l'embryologie et de la génétique, en finançant des projets de recherche via 3 appels d'offre par an, en ouvrant ses données aux chercheurs et en encadrant le recherche sur le plan réglementaire.
- **L'établissement français du sang (EFS)** : Dispose d'unités mixtes de recherche en partenariat avec les universités, l'INSERM et le CNRS. Il conduit des programmes de recherche en médecine régénérative, cancérologie, produits sanguins de culture et thérapie génique.
- **L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)** : Conduit des projets de recherche et traduit la littérature scientifique en termes sanitaires dans ses 3 domaines de compétence.
- **L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)** : Intervient sur le plan règlementaire et scientifique pour accélérer et sécuriser l'accès aux médicaments, aux produits biologiques et aux dispositifs médicaux.
- **L'institut national de promotion et d'éducation pour la santé (INPES)** : Contribue à l'innovation en assurant sa mission à travers des outils de e-santé : forums de discussion, appli, réseaux sociaux, etc.
- **L'institut national de veille sanitaire (InVS)** : Contribue à l'innovation via ses bases et ses outils de traitement des données.
- **La caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)** : En charge de deux innovations majeures : le **dossier médical partagé (DMP)** et la base **SNIIRAM** de données dont l'accès sera bientôt ouvert aux startups dans le cadre du SNDS.
- **La caisse nationale solidarité pour l'autonomie (CNSA)** : Finance des projets de recherche et des actions innovantes permettant de mieux accompagner les personnes âgées ou handicapées.
- **La Haute Autorité de Santé (HAS)** : Contribue à la régulation du système de santé par la qualité dans les domaines de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique.
- **L'Institut national du cancer (INCa)** : Agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer.
- **La Banque publique d'investissement (BPI)** : Rôle déterminant dans la redynamisation des territoires et investit dans le développement des secteurs d'avenir comme les écotechnologies, les biotechnologies et le numérique, mais aussi dans l'ensemble des filières industrielles et de service.

Annexe 2 : L'usage stratégique du brevet

Les entreprises du médicament sont, sur le plan économique, particulièrement sensibles aux expirations de brevets. Le brevet vise ainsi à corriger une certaine « inefficience du marché » vis-à-vis des innovations. L'importance actuelle des médicaments génériques en termes de part marché traduit un déficit d'innovations thérapeutiques. Pour faire face à la concurrence des génériques, les firmes pharmaceutiques peuvent faire une utilisation stratégique du brevet ou développer des stratégies d'innovation orientées. Ces dernières sont pleinement illustrées avec l'exemple des « me-too ». A travers des variations mineures de produits déjà existants, ces médicaments créent des générations successives d'un même type de produit qui rendent systématiquement obsolètes les génériques venant concurrencer les princeps.

En ce qui concerne l'usage stratégique du brevet, une multitude de stratégies peuvent être adoptées pour retarder l'arrivée sur le marché des génériques, telles que :

- **L'adoption d'une approche très agressive en matière de défense du brevet** : Un exemple bien connu est celui du laboratoire AstraZeneca avec l'oméprazole. Pour retarder la perte d'exclusivité de son produit, la firme pharmaceutique a lancé plus d'une cinquantaine d'actions en justice à l'encontre des fabricants des versions génériques. Les procédures judiciaires étant longues, le laboratoire a pu rallonger le temps de commercialisation de son produit [167].
- **La demande d'un certificat d'extension** : le CCP en France.
- **Le dépôt de plusieurs brevets pour un même médicament en faisant prévaloir la complexité du produit illustrant la stratégie de l' « ever greening »** : Les brevets additionnels peuvent couvrir le procédé de fabrication, les types d'énantiomères... Ces brevets sont déposés, le plus souvent, de façon séquentielle afin que lorsque le premier brevet expire, le deuxième protège encore le médicament afin d'allonger la durée d'exclusivité commerciale. En fonction du nombre de brevets additionnels, la fabrication de génériques peut devenir risquée du fait d'une exposition plus grande à des poursuites judiciaires pour chaque brevet enfreint. A titre d'exemple, on peut citer la procédure judiciaire lancée par Sanofi-Aventis et Bristol-Myers Squibb à l'encontre d'Apotex, un producteur de générique canadien, voulant lancer la version générique du Plavix® (Clopidogrel) commercialisé par les deux firmes. Le médicament est composé de deux isomères et est protégé par deux brevets. Le premier brevet expire en 2003 et protège les isomères, le 2^{ème} expire en 2011 et concerne l'isolement et le réarrangement moléculaire des isomères (l'un est plus actif, l'autre est plus toxique). En 2006, Apotex lance la commercialisation du générique du Plavix® à la suite de l'expiration du premier brevet. Par la présence du 2^{ème} brevet, la justice considérera qu'Apotex a enfreint le brevet en fabriquant et en distribuant le générique, et ordonnera l'indemnisation des deux firmes par le producteur de génériques [168].

Si le brevet tend à devenir un outil stratégique contre la concurrence des génériques, il peut aussi être employé contre les autres concurrents innovateurs.

Le brevet pourrait-il donc être un frein à l'innovation et à la diffusion de connaissances ?

Certains observateurs [169, 170] craignent en effet que les brevets constituent une barrière à la recherche concurrente en entravant la promotion de l'innovation et la distribution des connaissances. Cela est particulièrement préoccupant dans le domaine biomédical et pharmaceutique où la société a un intérêt à avoir accès le plus rapidement possible aux nouvelles connaissances technologiques. Les économistes Shapiro [171] et Bessen [172] ont notamment démontré que les firmes peuvent

développer des buissons de brevets (« Tickets of patents », aussi appelés brevets « champ de mines ») pour empêcher l'entrée de concurrents. Pour commercialiser un nouveau produit, les nouveaux entrants doivent donc traverser un « épais buisson » de droit de propriété intellectuelle. Cette prolifération du nombre de brevets entraîne la négociation de nombreuses licences augmentant les coûts de transaction qui deviennent, à terme, économiquement inefficaces. En effet, bien que la cession de licences soit un intérêt financier pour les entreprises, les potentiels acquiesseurs des licences ne sont pas toujours en capacité de financer les droits de licences collectives. Au final, les deux acteurs sont tous deux gênés dans la continuité de leur effort de R&D.

Dans le domaine du médicament, la création en juillet 2010 du « Medicines Patent Pool » (MMP), une organisation de santé publique soutenue par les Nations Unies, a permis d'améliorer l'accès aux traitements contre le VIH, l'hépatite C et la tuberculose dans les pays en développement. Le MMP consiste à mutualiser les brevets protégeant les médicaments et, par un système d'octroi de licence, d'en permettre la production à coût réduit par des laboratoires génériqueurs, tout en rémunérant les détenteurs de façon raisonnable [173].

Annexe 3 : Les dernières grandes F&A des compagnies pharmaceutiques (Extrait LEEM, bilan économique 2016)

2000	Glaxo-Wellcome	Royaume-Uni	+	SmithKline Beecham	Royaume-Uni	→	GlaxoSmithKline
	Pfizer	États-Unis	+	Warner-Lambert	États-Unis	→	Pfizer
	Pharmacia & Upjohn	États-Unis	+	Monsanto	États-Unis/Suède	→	Pharmacia Corporation
2001	Pierre Fabre	France	+	BioMérieux Alliance	France	→	BioMérieux-Pierre Fabre ⁽¹⁾
2002	Amgen	États-Unis	+	Immunex	États-Unis	→	Amgen
2003	Pfizer	États-Unis	+	Pharmacia	États-Unis	→	Pfizer
	Biogen	États-Unis	+	Idec Pharmaceuticals	États-Unis	→	Biogen Idec Inc
2004	Sanofi-Synthelabo	France	+	Aventis	France	→	Sanofi-Aventis
	UCB Pharma	Belgique	+	Celltech	Royaume-Uni	→	UCB Pharma
	Boiron	France	+	Dolisos	France	→	Boiron
2005	Fujisawa	Japon	+	Yamanouchi	Japon	→	Astellas Pharma
	Solvay	Belgique	+	Fournier	France	→	Solvay
	Daiichi	Japon	+	Sankyo	Japon	→	Daiichi-Sankyo
	Sandoz	Suisse	+	Hexal	Allemagne	→	Sandoz
	Teva	Israël	+	Ivax	États-Unis	→	Teva
	Novartis	Suisse	+	Chiron	États-Unis	→	Novartis
2006	Bayer	Allemagne	+	Schering	Allemagne	→	Bayer Schering Pharma
	Nycomed	Danemark	+	Altana	Allemagne	→	Nycomed
	UCB Pharma	Belgique	+	Schwarz	Allemagne	→	UCB Pharma
	Merck KGaA	Allemagne	+	Serono	Italie	→	Merck Serono
2007	Schering-Plough	États-Unis	+	Organon	Pays-Bas	→	Schering-Plough
	Mylan	États-Unis	+	Merck Génériques	Allemagne	→	Mylan
	Celgène	États-Unis	+	Pharmion	États-Unis	→	Celgène
2008	Daiichi-Sankyo	Japon	+	Ranbaxy	Inde	→	Daiichi-Sankyo
2009	Pfizer	États-Unis	+	Wyeth	États-Unis	→	Pfizer
	Merck & Co	États-Unis	+	Schering-Plough	États-Unis	→	Merck & Co
	Roche	Suisse	+	Genentech	États-Unis	→	Roche
	Sanofi-Aventis	France	+	Oenobiol	France	→	Sanofi-Aventis
	Abbott	États-Unis	+	Solvay	Belgique	→	Abbott
2010	Novartis	Suisse	+	Alcon	États-Unis	→	Novartis
	Teva	Israël	+	Ratiopharm	Allemagne	→	Teva
2011	Sanofi-Aventis	France	+	Genzyme	États-Unis	→	Sanofi-Aventis
	Takeda	Japon	+	Nycomed	Suisse	→	Takeda
	Teva	Israël	+	Cephalon	États-Unis	→	Teva
2012	Lehning	France	+	Phytosynthèse	France	→	Lehning
2013	Ipsen	France	+	Syntaxin	Royaume-Uni	→	Ipsen
2014	Actavis	Irlande	+	Forest Laboratories	États-Unis	→	Actavis
	Shire	Royaume-Uni	+	ViroPharma	États-Unis	→	Shire
	Ethypharm	France	+	Dexo	France	→	Ethypharm
	Bayer	Allemagne	+	Dihon Pharmaceuticals	Chine	→	Bayer
	Endo	Irlande	+	Dava Pharmaceuticals	États-Unis	→	Endo
	Roche	Suisse	+	InterMune	États-Unis	→	Roche
	Meda	Suède	+	Rottapharm-Madaus	Italie	→	Meda
2015	Actavis	Irlande	+	Allergan	États-Unis	→	Allergan
	Abbvie	États-Unis	+	Pharmacyclics	États-Unis	→	Abbvie
	Teva	Israël	+	Auspex	États-Unis	→	Teva
	Teva	Israël	+	Allergan (génériques)	États-Unis	→	Teva
	Sun Pharmaceutical	Inde	+	Ranbaxy	Inde	→	Sun Pharmaceutical
	Endo	États-Unis	+	Par Pharmaceutical	États-Unis	→	Endo
	Celgène	États-Unis	+	Receptos	États-Unis	→	Celgène
	Merck	États-Unis	+	Cubist Pharmaceuticals	États-Unis	→	Merck

(1) Déconsolidé en 2002.

Annexe 4 : Cartographie des dispositifs nationaux de soutien à l'innovation classés par objectifs principaux (Extrait du rapport « Quinze ans de politique d'innovation en France », France Stratégie, 2016)

TABLEAU N° 3 - CARTOGRAPHIE DES DISPOSITIFS NATIONAUX DE SOUTIEN À L'INNOVATION PAR OBJECTIFS PRINCIPAUX ET PAR FAMILLES D'OBJECTIFS EN 2015



	1 - Augmenter les capacités privées en R & D	2 - Accroître les retombées économiques de la recherche publique	3 - Développer les projets de coopérations entre acteurs, les réseaux	4 - Promouvoir l'entrepreneuriat innovant	5 - Soutenir le développement des entreprises innovantes
Participations (capital risque, avances providentiels, financements participatifs, Fonds etc.)		SATT : Sociétés d'accélération du transfert de technologie, 2010 (3)			FISO : Fonds d'innovation sociale, 2015 (3) (4) FNI : Fonds national d'innovation, 2013 FNI, expérimentation régionale, 2014 Fonds Ecotech : Fonds Echotechnologie, 2010 France Brevets, 2011 FSN, Num : Fonds national pour la société (2010) et numérique "usage et technologies numériques", 2014 FSPI : Fonds souverain de propriété intellectuelle, 2014
Prêts (bonifiés, à taux zéro, etc.)	CIR-Préf. : Préfinancement CIR, 2014 (4)		PIPC : Prêt à l'industrialisation des pôles de compétitivité, 2013	PPA (PA-PAI) : Prêt participatif d'amorçage Post 2000	PTZI : Prêt à taux zéro innovation 2010 (1)
Subventions (y compris les avances remboursables)	CIFRE : Convention industrielle de formation par la recherche entreprise, 1981 (3) CIR : Crédit impôt recherche, 1983 (3) (4) CTI : Centres techniques industriels, 1948 (5) Défis sociétaux, 2006 (3) DEnergieHD : Démonstrateurs énergies renouvelables et décarbonisés, 2010 ISI : Innovation stratégie industrielle (2005, ex-AII) (5) RAPID : Régime d'appui pour l'innovation duale, 2009 (3) SRC : Structures de recherche sous Contrat, 1984 (3) Veh Futur : Véhicule du futur, 2010 (3)	ASTRID : accompagnement spécifique des travaux de recherche d'intérêt d' défense + ASTRID maturation, 2011 CAPTRONIC : Programme CAPTRONIC, 1991 Chaires industrielles, 2012 CVT : Consortia de valorisation thématiques, 2010 Incubateurs loi 1999 (5) Instituts Carnot, 2006 (3) PRIT CEA : Plates-formes régionales de transfert technologique, 2014 (3)	Clusters EUREKA, 2010 EUROSTARS, 2007 ECSEL : Initiative technologique conjointe, 2014 FUI : Fonds unique interministériel 2006 (1) Grappes E : Grappes d'entreprises 2009 KETS : Technologies clefs innovantes 2013 IRT : Instituts de recherche technologique, 2010 (2) ITE : Institut pour la transition énergétique, 2010 (2) Labcom : Laboratoire Commun, 2013 (2) Nano 2017, 2013 (1) PFMI : Plateformes mutualisées d'innovation, 2010 (2) PIAPE : Pôles d'innovation pour l'artisanat et les petites entreprises, 1990 PIPC : Prêt à l'industrialisation des pôles de compétitivité, 2013 PTCE : Pôles territoriaux de coopération économique, 2014 PSPC : Projets structurants pour la compétitivité, 2010 (1) TCI : Territoires catalyseurs d'innovation, 2015	AP-CIE : Appel à projets "culture d'innovation et entrepreneuriat" 2014 FNA : Fonds national d'amorçage Initiative technologique conjointe ECSEL, 2010 (2) i-Lab : concours national création d'entreprises de technologies innovantes, 1999 (2) (Métropoles) French Tech, 2013, et (Accélérateurs) SEE : Soutien à l'entrepreneuriat étudiant, 2014	AR Avances récupérables, 1979 (1) Subventions, 1967 (1) GDT CRT PFT : Cellule de diffusion technologique (2007), Centre de ressources technologiques (1996), Plateforme technologique (1999). Cap R cap D : Capital risque - capital développement, 2010 CMI : Concours Mondial de l'innovation Innovation de rupture/programme de soutien à l'innovation majeure, 2014 (4) (2) PAC : Programme d'accompagnement des PME et ETI "Coaching INPI", 2013 PIAVE : Projet industriel d'avenir, 2014 (1) (3)
Incidations fiscales (et allègements sociaux)	CIR : Crédit impôt recherche, 1983 (3) (4) CIR-Préf. : Préfinancement CIR, 2014 (4)			JEI : Jeune entreprise innovante, 2004	CII : Crédit impôt innovation, 2013 CV : Corporate venture, 2014 (4), en projet ISF-PME et « Madelin » 1997 (et 2012) TRPI : taxation à taux réduit des revenus de la propriété intellectuelle

Annexe 5 : Liste des sources utilisées pour l'étude des bioclusters pharmaceutiques

Les Etats-Unis : le biocluster de Boston (Massachusetts)

- MassBio, Industry Snapshot 2016, Massachusetts Biotechnology Council.
- Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- Etude : les “clusters” américains : cartographie, enseignements, perspectives et opportunités pour les pôles de compétitivité français. 2008, Direction générale des entreprises, Alcimed.
- Global life sciences outlook, Resilience and reinvention in a changing marketplace. 2014, Deloitte.
- <http://i-lab.harvard.edu/>
- Les clés du succès des grands clusters mondiaux. 2012, Deloitte.
- <http://ilp.mit.edu/about.jsp>
- Atelier Presse, « Essais Cliniques » Résultats de l'enquête 2012 : Attractivité de la France pour les essais cliniques, LEEM.
- National Venture Capital Association, Yearbook 2013.
- Jean Pisani-Ferry, M.H., Rémi Lallement, Quinze ans de politiques d'innovation en France. 2016, Commission nationale d'évaluation des politiques d'innovation.
- <https://www.harvard.edu/media-relations/harvard-issues-annual-financial-report>
- <http://web.mit.edu/facts/financial.html>
- <https://finance.harvard.edu/financial-overview>
- A. Beaume, B. Charrin, Les biotechnologies de santé en France, Rapport. 2014, Comité Biotechnologique de santé du LEEM.
- <http://www.letudiant.fr/etudes/international/paris-perd-sa-place-de-meilleure-ville-etudiante-au-monde-au-profit-de-montreal.html>
- The changing IP landscape. 2013, Life Sciences Report Marks&Clark.
- <http://www.nature.com/news/half-of-us-clinical-trials-go-unpublished-1.14286>
- http://www.nvca.org/index.php?option=com_content&view=article&id=344&Itemid=103
- <http://www.statista.com/topics/1634/biotechnology-industry/>
- V. Lucshes, Trump en guerre contre la recherche scientifique. 2017, Usbek & Rica.
- <http://www.sbir.gov/about/about-sbir>
- Belda et al., 2014 Patents. Biotech patents and science policy: the Spanish experience.
- <https://www.tdg.ch/monde/scientifiques-mobilisent-trump/story/17417553>
- AFP, Etats-Unis : le décret anti-immigration de Trump est entré en vigueur. 2017, Le Point.
- T. Le Meneec, Etats-Unis : La communauté scientifique entre en résistance contre Donald Trump. 2017, Europe 1.
- USA : Harvard reçoit le plus gros don de son histoire, 350 millions de dollars. 2014, L'OBS.
- Increasing Investment and Jobs in Life Sciences in the United States Through Targeted R&D Tax Incentives. 2011, Quantria Strategies LCC.

Le Royaume-Uni : le biocluster de Cambridge (Cambridgeshire)

- Cambridge Biopharma Cluster Report. 2016, Bidwells
- Strength and Opportunity. 2013, HM Government
- A. Beaume, B. Charrin, Les biotechnologies de santé en France, Rapport. 2014, Comité Biotechnologique de santé du LEEM.
- Les clés du succès des grands clusters mondiaux. 2012, Deloitte.
- Equality & Diversity Information Report. 2017, University of Cambridge.
- Global life sciences outlook, Resilience and reinvention in a changing marketplace. 2014, Deloitte.
- The changing IP landscape. 2013, Life Sciences Report Marks&Clark.
- K. Le Loët, Cambridge, un modèle d'excellence. 2007, Challenges
- Strategy for UK Life Sciences One Year On. 2012, HM Government.
- Life Sciences Trend Analysis. 2013, United Kingdom, BiotechGate
- Reports and Financial Statements for the year ended. 2012, University of Cambridge.
- <https://www.cam.ac.uk/research/innovation-at-cambridge/the-cambridge-cluster>
- <http://www.cam.ac.uk/>
- D. Leglu, L'impact du Brexit sur la science inquiète les chercheurs au Royaume-Uni. 2017, Science Avenir.
- <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid78437/donnees-statistiques-pcrdt.html>
- Strategy for UK, Life Sciences Department for Business Innovation & Skills. 2012, Office for Life Science.
- http://www.unesco.org/new/fr/natural-sciences/science-technology/single-view-sc-policy/news/what_impact_might_the_brexit_have_on_british_and_eu_science/
- Biotechnology Industry Report. 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Royaume-Uni-82/?Req=&p=8>

L'Allemagne : le cluster Biotech de Munich (Bavière)

- <https://www.bio-m.org/en/figures-and-facts/munich-biotech-cluster.html>
- http://www.en.uni-muenchen.de/about_lmum/introducing_lmum/factsheets/lmu-factsheet.pdf
- Les clés du succès des grands clusters mondiaux. 2012, Deloitte.
- https://www.en.uni-muenchen.de/about_lmum/index.html
- Facts & Figures 2013, The German Biotechnology Sector, biotechnologie.de. - Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- <https://www.tum.de/en/homepage/>
- Belgian Biotechnology, Belgian Foreign Trade Agency, 2011. - Statistics 2013 The Pharmaceutical Industry in Germany, Vfa.
- S.Hazouard, Le pôle biotech de Munich : une « culture de l'innovation ». 2008, Bulletin économique du CIRAC.

- The Pharmaceutical Industry in Germany, Issue 2011, Germany Trade & Invest.
- <https://www.tum.de/en/about-tum/our-university/facts-and-figures/funding/>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Allemagne-53/?Req=&p=12>
- Cluster Biotechnology Bavaria. Report 2016-17. 2017, BioM.
- Press release: 2014 EFI Report. BIO Deutschland Welcomes the Call for an Introduction of a Grace Period. 2014, Bio Deutschland.
- European Innovation Scoreboard 2017. 2017 European Commission.
- C. Woitier, Munich : la ville la plus agréable du monde. 2010, Le Monde.
- Les rapports science/société en Allemagne, Dossier Allemagne. 2012, Institut des hautes études pour la science et la technologie.
- R. Godin, L'économie allemande affronte aussi des problèmes. 2015, La Tribune.
- M. Gouzer, La faible démographie menace l'Allemagne. 2017, Le Temps.

La Chine : le cluster de Tsinghua (Beijing-Pékin)

- http://www.tsinghua.edu.cn/publish/newthuen/newthuen_cnt/about-th/about-3.html
- J. Jimenez, La chine : futur géant de la recherche médicale. 2016, La Tribune.
- http://en.thholding.com.cn/2016-07/23/c_53617.htm
- S. Ong, Biotechnology Parks: China into the next future. 2011, Asia Biotech.
- <http://www.asiabiotech.com>
- <http://en.thholding.com.cn/>
- <http://www.x-lab.tsinghua.edu.cn/en/>
- Les clés du succès des grands clusters mondiaux. 2012, Deloitte.
- B. Pedroletti, A Pékin, l'université de Tsinghua mise sur ses disciplines et son ouverture aux étrangers. 2013, Le Monde Education.
- <http://www.lepetitjournal.com/pekin/accueil/actualite/281090-et-si-vous-etudiez-a-beijing>
- D. Jolly, Stratégies d'entreprise en Chine. 2013, Pearson.
- Aperçu du cadre juridique et réglementaire de la propriété intellectuelle dans la République populaire de Chine. 2011, OMPI.
- X. Paulès, La Chine. Des guerres de l'opium à nos jours. 2013, Dila.
- Forces et faiblesses de la Chine. 2012, Les Echos.
- Rapport, La Chine à l'horizon 2030. Etude prospective. 2013, Conseil général de l'environnement et du développement durable.
- P. Joannin, Forces et faiblesses de la Chine. 2012, Fondation Robert Schuman.
- S. Kauffmann, Le retour des « tortues de mer ». 2008, Le Monde.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.