



HAL
open science

Organisation de la valorisation et du transfert de technologies dans le domaine pharmaceutique en France

Julien Pagnier

► **To cite this version:**

Julien Pagnier. Organisation de la valorisation et du transfert de technologies dans le domaine pharmaceutique en France. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01903120

HAL Id: dumas-01903120

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903120>

Submitted on 24 Oct 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ORGANISATION DE LA VALORISATION ET DU TRANSFERT DE
TECHNOLOGIES DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE EN
FRANCE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Julien PAGNIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/09/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur E. PEYRIN

Membres :

M. le professeur J.L LENORMAND (directeur de thèse)

Mme le docteur V. PANEL

M le docteur B. BUSSER

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :

Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2 – INSERM U1042
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA – INSERM U1055
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELLE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCU	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCU	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCU	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCU	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCU	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCU	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCU	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS
MCU	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCU	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCU : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements :

A Monsieur le Professeur **Eric PEYRIN**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissant.

A Monsieur le Professeur **Jean-Luc LENORMAND**, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour tout ce qu'il m'a apporté pour ma vie professionnelle. Je lui témoigne ma profonde estime.

A Madame **Valentine PANEL**, pour m'avoir fait découvrir la valorisation et m'avoir apporté son expérience et ses conseils. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur **Benoit BUSSER**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Plus personnellement, les personnes sans qui rien n'aurait été pareil... Merci

A **Annie et Thierry mes parents** pour les résultats pas si fortuits d'une collaboration entamée il y a 28 ans. Merci de m'avoir soutenu et d'avoir été présents pour moi tout au long de mes années d'études.

Merci de m'avoir appris à être curieux de tout. Sans vous je ne serais pas celui que je suis.

Merci également pour le soutien et le temps considérable que vous avez passé pour m'aider tout au long de ce travail de thèse.

A **Floriane**, ma grande sœur, je t'ai toujours copiée jusqu'à aujourd'hui, sans jamais réussir à faire les choses aussi bien que toi. Merci pour tes conseils.

A **Patrick et Clément** pour tout les bons moments en famille.

A **Judith**, mon amour. Merci pour ces 8 belles années. Merci pour l'amour et le soutien que tu m'apportes dans les moments bons comme difficiles et la joie que tu m'apportes au quotidien. Tu es quelqu'un de formidable et je mesure la chance que j'ai de construire ma vie avec toi.

A nos projets futurs mais surtout présents.

A ma grand-mère, **Denise**, merci de tout ce que tu as toujours fait pour nous avec **Bernard** et de m'avoir si souvent accueilli ces derniers temps.

A **Blanche** et **Jean**, à qui je pense.

Aux amis de toujours, **Elodie**, **Perrine**, **Clara**, **Marine**, **Jeanne**, **Solène**, **Thibault...** Merci pour tout ces moments passés ensemble depuis le lycée. On à bien changé mais l'amitié, elle, reste plus que jamais.

Aux pharma, **Laura**, **Adèle**, **Patou**, **Amandine**, **Lucie**, **Laure** et tous les autres.

Ces années d'études ont été l'occasion de rencontrer des gens formidables. Ces années avec vous ont été un vrai plaisir. Tellement de souvenirs forgés au long de ces années.

A **Nejma**, merci d'avoir toujours été présente pour moi. Merci de m'avoir traîne si souvent dans ton beau pays. Merci pour tous ces bon moments et de toute les belles rencontres que tu m'a permis de faire.

A **Arthur** (et **Sophie**), parce que j'ai longtemps passé plus de temps chez vous que chez moi. Toute ces aventures, ces bon moments et pour toutes les nuits passées à refaire inlassablement le monde ensemble.

A Jérôme, le meilleur d'entre nous est parti le premier, ton sourire illumine tellement de nos souvenirs.

Table des matières

Index des illustrations.....	3
Listes des abréviations :.....	6
1. Introduction.....	9
2. I. Aspects économiques de l'innovation.....	12
A) Les spécificités économiques de l'innovation.....	12
1) Définitions.....	12
2) Innovation et croissance dans la théorie économique.....	13
3) L'appropriation des inventions.....	14
a) Le dilemme de l'inventeur.....	14
b) La rémunération de l'inventeur : le brevet.....	16
c) Un droit mondialisé.....	17
d) Des abus ?.....	18
4) Cycles économique dans les domaines innovants.....	18
5) Le financement des entreprises innovantes.....	20
6) Les effets collaboratifs.....	21
7) Géographie de l'innovation : les clusters.....	22
8) Le rôle de la puissance publique.....	23
B) Marché pharmaceutique.....	26
1) Le marché pharmaceutique mondial.....	26
a) Le marchés des médicaments.....	28
Structure et évolutions.....	28
Données chiffrées.....	30
b) Les dispositifs médicaux.....	34
Définition.....	34
Le marché des dispositifs médicaux.....	35
C) Le développement des produits pharmaceutiques.....	37
1) Le développement des médicaments.....	37
a) Cycle de développement.....	37
b) Aspects clinico-réglementaires.....	40
c) Aspects économiques.....	44
2) Le développement des dispositifs médicaux.....	46
3. II Système public français de recherche et valorisation.....	49
A Organisation du système français de recherche.....	49
1) Les instances ministérielles.....	49
a) La MIREs.....	49
b) Le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation.....	50
c. Conseil stratégique pour la recherche et agence nationale de la recherche.....	51
2) Les Organismes Publics de Recherche.....	52
a) Définition.....	52
b) Structures des OPR.....	53
Les établissements publics à caractère scientifique culturel et professionnel (EPSCP).....	55
3 Les acteurs para-étatiques.....	57
a) Les collectivités territoriales.....	57

b) L'union européenne.....	58
B Système français de valorisation.....	60
1) Définition.....	60
2) structures de valorisation.....	62
a) Les systèmes antérieur au Plan d'Investissements d'Avenir (PIA) [48].....	63
ANVAR et OSEO.....	63
Les structures de transfert.....	63
Une généralisation des systèmes.....	64
Les limites d'un système dispersé.....	65
b) Les structures issues du PIA [50][51][52].....	66
La commission investissements d'avenir.....	66
La transformation radicale du PIA.....	67
Apparition des DMTT et des SATT.....	69
Les premiers bilans des SATT.....	73
Cartographie du système français de valorisation	74
3) Méthodes d'évaluation de la recherche.....	75
4. III Le développement des projets pharmaceutiques	77
.....	77
A Dépenses dans l'innovation et résultats.....	78
1 Dépense en R&D.....	78
2 Les résultats de la recherche biomédicale.....	82
a) Les brevets.....	82
b) Les publications.....	83
3 Financement du système de valorisation.....	85
B Étapes clés de la valorisation des produits pharmaceutiques.....	88
1 Détection et protection.....	88
2. Conception des projets.....	90
3 Prospection et recherche de partenaires.....	91
a) Trouver le bon partenaire.....	91
b) Effet des partenariats de long terme.....	92
5. Conclusion.....	95
Serment de Galien.....	103

Index des illustrations

Figure 1: Modèle de la triple hélice de l'innovation.....	24
Figure 2: Répartition DM/médicament en nombre de produits sur le marché ; source med tech europe.....	26
Figure 3: Répartition chiffre d'affaire DM/médicament dans le monde, source medtech europe....	27
Figure 4: Répartition géographique du marché pharmaceutique mondial.....	28
Figure 5: Chiffre d'affaire du marché pharmaceutique mondial (2001-2015).....	31
Figure 6: Evolution annuelle du marché pharmaceutique mondial.....	32
Figure 7: Nombre de médicaments approuvés par la FDA chaque année (2009-2017).....	33
Figure 8: Type d'entreprise sur le marché des dispositifs médicaux (étude basée sur le rapport annuel du <i>Syndicat national de l'industrie des technologies médicales</i> (SNITEM) pour l'année 2015).....	36
Figure 9: Cycle de développement des médicaments.....	39
Figure 10: Correspondance TLR et développement pharmaceutiques.....	41
Figure 11: Phases cliniques.....	43
Figure 12: Représentation de la vallée de la mort dans le financement des projets innovants.....	71
Figure 13: Cycle de valorisation.....	73
Figure 14: Schéma du système français de valorisation.....	75
Figure 15: Evolution de l'effort de recherche publique et privée en France (2004-2016).....	80
Figure 16: Répartition des dépenses du PIA par destination.....	88

Listes des abréviations :

PI : Propriété intellectuelle

PIB : Produit intérieur brut

INPI : Institut national de la propriété intellectuelle

OEB : Office européen des brevets

PCT : Patent cooperation treaty

TPE : Très petites entreprises

PME : Petites et moyennes entreprises

ETI : Entreprises de taille intermédiaire

GHTF : *Global Harmonization Task Force*

SNITEM Syndicat national de l'industrie des technologies médicales

AMM Autorisation de mise sur le marché

TLR : Technology readiness level

LEEM : Les entreprises du médicament

DM : Dispositifs médicaux

MIRES : Mission interministérielle recherche et enseignement supérieur

MESRI : Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation

OPR : Organismes publics de recherche

PRES : Pôles de recherche et d'enseignement supérieur

AERES : Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur

HCERES : Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur

PIA : Programme d'Investissements d'Avenir

ANR : Agence nationale de la recherche

EPST : Etablissements publics à caractère scientifique et technologique

EPSCP : Etablissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel

EPIC : Etablissements publics à caractère industriel et commercial

EPST : Etablissement public à caractère scientifique et technologique

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale

INRA : Institut national de la recherche agronomique

INRIA : Institut national de recherche en informatique et en automatique

CEMAGREF Centre national du machinisme agricole, du génie rural, des eaux et forêts

INRETS : Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité

INED : Institut national d'études démographiques

LCPC : Laboratoire central des ponts et chaussées

INH : Institut national d'hygiène

IUT : Institut universitaire de technologies

UFR : Unités de formation et de recherche

CEA : Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

CNES : Centre national d'études spatiales

ANVAR : Agence nationale de valorisation de la recherche

BPI : Banque publique d'investissement

FSI : Fonds de soutien à l'innovation

CDC : Caisse des dépôts et consignations

TTO : *Technology Transfert Office*

UGA : Université Grenoble Alpes

FUI : Fonds unique interministériel

DMTT : Dispositifs mutualisés de transfert de technologies

IRT : Instituts de recherches technologique

CVT : Consortiums de valorisation thématique

SATT : Sociétés d'accélération du transfert de technologies

CPIV : Comité de propriété intellectuelle et de valorisation

R&D : Recherche et développement

OMPI : Organisation mondiale de la propriété intellectuelle

CIR : Crédit d'impôts recherche

Introduction

Les sociétés modernes sont la conséquence d'un bouleversement du rythme d'évolution des activités humaines. Traditionnellement la plus grande partie de la force de travail d'une société était dévolue aux activités agricoles afin d'assurer sa subsistance. La révolution industrielle a changé cet équilibre, la production manufacturée captant une partie de plus en plus importante de la force de travail. La hausse de la productivité due à la mécanisation de l'industrie a entraîné une hausse de la production en n'employant qu'une partie de plus en plus faible de la population active. Parallèlement, une partie croissante de la force de travail est dédiée à des activités immatérielles comme la production de services ou la production intellectuelle (artistique ou scientifique). La reproduction sociale de génération en génération[1] (chaque génération vit dans un monde très proche du monde de la génération précédente) a été enrayée par l'arrivée successive de la mécanisation industrielle et l'intellectualisation croissante des sociétés. En parallèle, les importants progrès dans le domaine de la santé ont entraîné un accroissement de la population sans équivalent historique. Les sociétés ont dû former une plus large part de la population à des métiers plus complexes, nécessitant des connaissances et des savoirs approfondis.

Les XIX^{ème} et XX^{ème} siècles ont été le terreau de cette économie non dédiée aux besoins vitaux. Longtemps cette mutation a été observée sous l'axe de la création de services, d'une économie qui allait de plus en plus se tertiariser. Cependant depuis les années 1970 la distinction des secteurs d'activités en primaire, secondaire et tertiaire a progressivement perdu de son sens avec l'idée d'un cycle post industriel ou d'une configuration post industrielle du capitalisme, très largement fondée sur une économie immatérielle se disséminant dans le reste de l'économie[2]. Depuis une trentaine d'années de nombreux économistes estiment que nous avons basculé dans une économie du savoir ou économie de la connaissance[3]¹.

1 Aussi parfois appelé économie fondée sur la connaissance pour la distinguer de la part de l'activité économique de production de connaissance.

Cela traduit que nous sommes passés d'une économie industrielle fondée sur les machines et l'organisation de la production à une économie largement basée sur un système d'accumulation de connaissances créatives, une rationalisation de l'activité de conception et une intellectualisation croissante du travail. La connaissance scientifique, les innovations, les inventions, mais également le savoir-faire des organisations, activités historiquement mineures des sociétés humaines prennent aujourd'hui une place prépondérante. Dans une économie où la connaissance devient la principale ressource créatrice de valeur[4], la création scientifique et ses méthodes d'interaction avec le monde socio-économique dont découlent inventions et innovations prennent une importance majeure.

De ce fait, l'organisation de la production de connaissances nouvelles se rationalise[5]. Si le travail individuel persiste dans certains domaines de la production pure de connaissance, dans la plupart des cas la mise en commun de compétences diverses est nécessaire. Les étapes qui doivent être franchies pour faire avancer ces connaissances sont dans des domaines très divers, technico-scientifiques, économiques, liées au respect des normes environnementales et éthiques ou de conformités. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine de la santé, dans la mesure où l'apparition d'un nouveau médicament ou d'un dispositif médical innovant a des incidences directes sur la vie des patients et, du fait de régimes d'assurance très développés (au moins dans les grandes économies), sur les finances publiques et le niveau de vie.

Comprendre les nouveaux mécanismes de l'innovation, formaliser les interactions entre acteurs, définir des stratégies tant au niveau des bassins économiques que dans les grandes unités politiques (Europe, Etat) devient une composante indispensable pour comprendre les systèmes publique de recherche, d'innovation mais aussi leurs articulations avec la politique de santé.

Dans une première partie, nous nous intéresserons à l'économie générale de l'innovation, à sa structuration, à l'inventeur et à ses droits, ainsi qu'au rôle de l'État, avant de conclure cette partie générale par l'étude du cycle de l'innovation dans le cas particulier des produits pharmaceutiques,

Dans une deuxième partie étudierons les données sur le marché du médicament et des dispositifs médicaux.

Dans une deuxième partie, nous examinerons le système public français de recherche et de valorisation, puis examinerons plus en détail son application à la recherche biomédicale.

I. Aspects économiques de l'innovation

A) Les spécificités économiques de l'innovation

Le domaine de la santé, comme nous le verrons, est un domaine très important de recherche et d'innovation. Bien comprendre les spécificités économiques de l'innovation permet de comprendre les effets que peuvent avoir la recherche sur le monde de la santé au travers des innovations.

1) Définitions

Les gains de productivité et la diversification des productions sont les caractéristiques économiques les plus évidentes de notre époque et sont fondés sur l'utilisation rationnelle des connaissances accumulées au cours du temps. Ce socle de connaissances est la base d'**inventions**[6] qui se définissent comme une méthode, une technique ou un moyen nouveau par lequel il est possible de résoudre un problème pratique. Les inventions sont ainsi un assemblage d'informations et de connaissances qui sont formalisées et associées de manière nouvelle. L'invention est obligatoirement associée à une activité créative dont le résultat est nouveau, possède un caractère technique et son but est de répondre à un problème clairement identifié.

Cela distingue l'invention de la **découverte** qui est l'explication de ce qui préexiste.

Les découvertes et les inventions sont cumulatives, c'est-à-dire qu'elles contribuent au stock collectif de connaissances (chaque « génération » s'appuie sur les inventions et découvertes des générations précédentes) qui sert de point de départ aux nouvelles inventions et découvertes (par un phénomène récursif). Ce domaine se caractérise donc par une loi de rendements croissants[7] au contraire de la production industrielle qui est régie par une loi de rendements décroissants².

L'**innovation** désigne soit un processus, ou la démarche que représente l'action d'innover, mais également un produit issu de cette démarche.

² Dans le domaine industriel les avancées possédant le meilleur ratio productivité/coût sont explorées en premier, puis les avancées de moins en moins rentables sont explorées. Dans le domaine de la connaissance, chaque nouvelle connaissance peut se potentialiser avec le stock de connaissance. Comme ce stock est croissant, chaque invention peut se potentialiser avec de plus en plus de savoir formel et donc sa productivité suit une loi de rendement croissant.

Prises dans cette seconde acceptation, les innovations sont issues des inventions, elles en découlent directement et sont la forme sous laquelle une invention est implémentée dans le tissu socio-économique avec succès. Le champ particulier de l'innovation scientifique et industrielle est celui qui nous intéressera principalement dans ce travail et son insertion est le plus souvent économique et commerciale. Une innovation sera donc ici une invention qui a rencontré avec succès son marché. Une innovation pourra être soit incrémentale, c'est-à-dire faire évoluer légèrement un domaine, soit de rupture si elle modifie profondément son environnement économique et que son usage est généralisé. Une innovation pourra être soit très intense en technologie si les coûts des inventions qui la sous-tendent représentent la plus grande partie de sa valeur soit faiblement intense si sa valeur est principalement conditionnée par sa valeur matérielle (coût des matières premières et de la production).

2) Innovation et croissance dans la théorie économique

Longtemps l'économie de l'innovation n'a pas été un champ économique en tant que tel. Si on retrouve déjà des discussions autour du progrès technique et de la modification de la répartition des flux de revenus et de capitaux qu'elle génère chez les économistes classiques comme Ricardo, Smith ou Marx, il a fallu attendre la deuxième moitié du 19^e siècle[8] pour voir émerger des analyses spécifiques à la relation entre processus d'innovation et croissance économique.

Joseph Schumpeter au travers de sa théorie de la destruction créatrice³ tente ainsi de concilier les modèles d'économie classique et le constat empirique du rôle de l'innovation. Par la suite, les travaux de Robert Solow[9] sur la croissance exogène présentent le progrès technique comme un facteur sans aucune interdépendance avec le reste de l'économie (le progrès est souvent décrit ici comme « une manne tombée du ciel »), mais où l'innovation est à terme le seul levier capable

³ Le phénomène de destruction créatrice désigne le processus continuellement à l'œuvre dans les économies et qui voit se produire de façon simultanée la disparition de secteurs économique et la création de nouvelles activités .

d'apporter de la croissance à une économie mature dans laquelle il n'existe plus de gain potentiel de productivité.

La vraie révolution dans l'analyse économique de l'innovation viendra des travaux de Paul Romer[10] qui élabore la théorie de la croissance endogène en 1986. Celle-ci modifie la perception du progrès technique, qui n'est plus vu comme un facteur de modification extérieur évoluant spontanément, mais comme le résultat d'actions intentionnelles de l'ensemble des acteurs. Le progrès permet selon lui un réarrangement nouveau de l'allocation des ressources qui sera mis en oeuvre s'il représente un gain d'efficience.

Des analyses empiriques comme celles de Thomas Piketty[11] démontrent que les régimes de croissance du produit intérieur brut de plusieurs pourcents par an sont une exception historique récente. Cette période exceptionnelle de croissance est selon lui probablement liée à des innovations ou des grappes d'innovations de rupture. Créer de nouveaux champs d'inventions permettant l'apparition d'innovations de rupture devient le seul moyen de tenter de se maintenir dans une économie en croissance de plusieurs points de produit intérieur brut (PIB) par an.

C'est sur la base de ces données sur la croissance économique présentant l'innovation comme seul facteur de croissance à terme et l'innovation comme facteur endogène de gain d'efficience que sont apparues des politiques d'innovation à l'échelle étatique.

3) L'appropriation des inventions

a) Le dilemme de l'inventeur

Les inventions et les innovations ne sont des actifs que partiellement appropriables[12] au sens où le détenteur ne peut pas pleinement en contrôler l'usage et s'arroger le monopole de son utilisation. Prouver qu'une invention s'est inspirée de celle d'un concurrent ou qu'une idée en a suscité une autre est extrêmement compliqué. Les effets d'une innovation sont multiples et souvent impossibles à quantifier, surtout quand aucune transaction n'en résulte. Comment évaluer un juste retour pour un chercheur qui aura signalé (même de manière passive) la fertilité d'une voie de recherche ? Une

innovation pourra donc se caractériser par un double rendement. D'un côté le rendement privé, qui est le bénéfice direct que retire un agent économique, mais également un rendement social, qui traduit la part de non exclusivité rattachée au développement d'une idée ou d'une innovation et à son aspect cumulatif[13].

La connaissance se distingue des actifs matériels par son aspect non rival. Contrairement aux biens rivaux qui doivent être produits en proportion du nombre d'unités consommées, la connaissance est un bien qui n'a besoin d'être produite qu'une seule fois et dont l'utilisation est illimitée. Transmettre une idée à mille personnes n'est pas beaucoup plus coûteux que de la diffuser à une personne et peut se faire de manière instantanée, particulièrement à l'ère de la digitalisation et d'internet. Cette abolition des distances et des problèmes de reproduction renforce la valeur des idées, qui peuvent être commercialisées à une échelle plus large sans surcoût. Elle peut par contre représenter un risque.

En effet, l'inventeur, s'il poursuit un but économique, va naturellement avoir tendance à vouloir dévoiler le moins possible son invention afin de préserver la valeur de son actif. Il peut cependant exister des cas où dévoiler toute ou partie de ses innovations peut être utile pour obtenir un effet coopératif avec d'autres acteurs économiques même en l'absence de relation économique formelle⁴.

Le capacité à utiliser une invention d'un tiers ou de l'imiter aisément, renforcée par les progrès de la rétro-ingénierie⁵, pose un problème par l'effet désincitatif qu'il entraîne sur la stratégie d'innovation des acteurs privés. Copier une invention ou rattraper son retard dans un domaine demande en effet moins d'effort que d'innover. En l'absence de de mécanisme de protection et à moins de pouvoir bénéficier d'un net avantage en tant que premier entrant, les acteurs économiques seront ainsi poussés à protéger leurs inventions par le secret. L'économie est ainsi privée à la fois des effets d'entraînement et du rendement social que procure l'invention en empêchant la récursivité des

4 Par exemple une entreprise produisant des appareils de dialyse devra diffuser aux entreprises produisant le matériel de perfusion ses standards et contraintes technique en amont pour qu'elles offrent des solutions adaptées rapidement.

5 La rétro-ingénierie consiste à déduire du produit final d'un concurrent les aspects innovants pour les imiter.

cycles d'innovations. Ce mécanisme économique a conduit à trouver une forme d'incitation à dévoiler les inventions. Il est majeur pour le développement des produits pharmaceutiques ou la révélation d'une grande partie de l'invention est une obligation sanitaire.

b) La rémunération de l'inventeur : le brevet

Le problème de l'appropriation a conduit à l'émergence d'un nouveau concept en termes de droit à la propriété intellectuelle qui crée un système de titre de propriété industrielle (couvrant les brevets d'invention, les dessins et modèles industriels et les marques) afin de permettre aux inventeurs l'appropriation d'une part "juste" des bénéfices[14] tout en augmentant le réservoir de connaissances collectives. Le brevet est un droit "négatif" car il interdit à un tiers de produire, importer ou vendre l'invention couverte sans le consentement du titulaire et il ne présume pas d'une autorisation d'exploitation. Le brevet peut être exploité diversement, soit directement en fabriquant soi-même l'invention, soit au travers de la cession du brevet ou d'un octroi d'une licence. Il existe une contrepartie à ce droit qui est la publication de son invention. Le brevet poursuit donc deux finalités contradictoires que sont d'un côté l'intérêt de la société à ce que cette idée soit diffusée et utilisée le plus largement possible et sans restriction, et de l'autre l'instauration d'un monopole. Certains auteurs en sont conduits à s'interroger sur l'effet coercitif que peut avoir le brevet sur l'innovation[15].

Cependant dans un contexte de concurrence internationale entre les entreprises, mais également entre les Etats, le droit de propriété intellectuelle apparaît comme un support incontournable. Il permet l'innovation en créant un actif concret en l'absence duquel les coopérations entre acteurs seraient beaucoup plus difficiles. En l'absence de support formalisé de la propriété intellectuelle (P.I.) une divergence d'intérêts entre les acteurs au moment de conclure des partenariats est assez évidente. En effet d'un côté, l'investisseur (achetant le brevet ou investissant dans l'entreprise) aura tendance à vouloir avoir la meilleure connaissance possible du projet afin de pouvoir attribuer une valeur à l'actif et de l'autre, l'inventeur aura intérêt à ne se dévoiler qu'au minimum par peur de se

faire subtiliser une part de son idée. Il en résulte une relation fortement asymétrique dans laquelle plus l'invention est dévoilée plus cela renforce la position de l'investisseur aux dépens de l'inventeur dans la négociation.

Dans la pratique le brevet est un droit limité dans le temps (20 ans avec dans certains cas définis un certificat complémentaire de protection⁶ qui dans le domaine du médicament sert à compenser en partie la durée extrêmement longue du développement) et s'applique à une juridiction donnée aussi longtemps que celui-ci est maintenu par le paiement des annuités auprès de l'office de brevet concerné.

c) Un droit mondialisé

Il existe une convergence des systèmes internationaux de soumission des brevets qui a conduit à une certaine uniformisation des critères de brevetabilité. Pour pouvoir faire l'objet d'un brevet une invention doit répondre à trois critères précis[16]. Elle doit être nouvelle (rien de semblable n'a jamais été rendu public), comporter une activité inventive (cela doit être une non évidence pour une personne connaissant le domaine) et posséder une possibilité d'application industrielle. En retour l'invention doit être divulguée de manière claire et complète, pour qu'une personne du métier puisse l'exécuter.

Le nombre de dépôts de brevets a explosé au cours des dernières décennies[17], car ils couvrent une part de plus en plus importante des innovations (brevet logiciel, brevet sur le vivant ou brevet couvrant des innovations "de plus petites envergure"). Face à la globalisation économique, les entreprises ressentent la nécessité d'étendre géographiquement leurs protections. Afin de limiter l'explosion des coûts de soumissions devenus prohibitifs les pays ont mis en place des coopérations. Pour éviter une soumission à l'institut national de la propriété intellectuelle (INPI) puis aux offices de brevets des autres pays européens, ceux-ci se sont regroupés au sein de l'office européen des brevets (OEB) pour permettre des soumissions collectives. De plus, 142 pays parmi lesquels les

⁶ La date à laquelle commence ce délai varie d'une juridiction à l'autre et il existe aux Etats-Unis un système de compensation du délai d'examen de la demande. La protection est étendue au-delà des 20 ans d'une durée équivalente au temps de réponse de l'office délivrant les brevets.

parties prenantes à l'OEB, les Etats-Unis, la Chine et le Japon ont signé un traité de coopération dans le domaine des brevets (patent cooperation treaty (PCT)) permettant de simplifier les dépôts dans de multiples pays. Certaines singularités ou différences persistent en dehors de la procédure de soumissions. Il existe notamment un droit de grâce aux Etats-Unis qui permet de déposer un brevet dans les 12 mois qui suivent la première publication tandis que cela est un critère de nullité du brevet en Europe. Le droit français permet la poursuite de l'exploitation de son invention à un inventeur s'il peut prouver qu'il en avait connaissance avant le dépôt de brevet d'un tiers (dépôt par enveloppe Soleau, cahier de laboratoire certifié ou un acte notarié). Notons également que la Chine championne du monde du dépôt de brevets a une conception assez divergente de la propriété intellectuelle par rapport au monde occidental⁷ et que sa législation évolue plus rapidement que celles applicables en Europe et aux États-Unis.

d) Des abus possible?

Les brevets sont devenus un enjeu essentiel de la compétition entre les firmes[18]. Si le brevet, et la PI au sens plus large, ont permis de profiter des découvertes, aujourd'hui une économie s'est structurée autour du droit des brevets et des recours en justice. Des entreprises ne déposent ainsi certains brevets que dans un intérêt stratégique indirect comme empêcher un acteur d'investir un marché, induire un concurrent en erreur sur les domaines dans lesquels il se développe ou obtenir une rémunération pour l'utilisation d'un brevet qu'elle n'aurait de toute façon pas exploité. Les conflits portant sur des brevets en informatique et électronique en sont un exemple frappant, des entreprises comme Apple, Samsung et Google ont des portefeuilles si étendus qu'ils rentrent en conflit et dépense des sommes considérables dans des poursuites croisées. Afin de limiter les abus la loi française assigne une obligation d'entreprendre des actions au détenteur d'un brevet ou d'une licence. Cette judiciarisation de la concurrence autour des brevets est l'un des phénomènes incontournables de ces dernières années.

⁷ Leur système de protection est généralement considéré comme moins protecteur pour les inventeurs, mais devrait converger rapidement vers les standards internationaux à mesure que la Chine produira une part plus importante de l'innovation mondiale.

Dans le domaine du vivant l'appropriation de séquence génétique issu du vivant, dans un but parfois prospectif (sans en connaître la potentialité ou le rôle) est un sujet à débat et les législations restent peu stabilisée.

4) Cycles économique dans les domaines innovants

L'analyse de l'économie au travers des cycles de vie des produits, mais également des cycles macroéconomique des entreprises permet de bien appréhender les enjeux des domaines à forte intensité technologique. Dans une économie de la connaissance l'activité d'innovation n'est pas un événement marginal ou inattendu : c'est une activité en soi. Cela nécessite l'élaboration de stratégies d'innovations complexes qui régissent les choix des intervenants (entreprises, laboratoires de recherche).

Dans le cycle macroéconomique de l'innovation[19] la première phase est celle d'exploration qui fait émerger un nouveau concept technologique (prenons l'exemple de la découverte de la structure de l'ADN), permettant une vague de nouvelles inventions et innovations (dont la PCR et l'analyse de la variation des gènes dans notre exemple). Ces nouvelles inventions vont susciter de nouveaux produits dédiés (dans l'exemple choisi des médicaments issus des biotechnologies, mais également des semences transgéniques ou un thermocycleur utilisé dans un laboratoire) qui vont traverser une forte période d'incertitude. Dans cette première période, la demande est en cours de structuration, les processus ne sont pas optimisés et il existe potentiellement trop de concurrents pour que chaque acteur atteigne une taille critique. Tout cela conduit à une phase où l'offre et les entreprises qui la porte sont en mutation très rapide, la structure de marché est dite très fluide et son évolution est très incertaine. Beaucoup de nouvelles options ou voies sont mises à la disposition des entreprises qui doivent faire des choix stratégiques dans un contexte faiblement évaluable et où la plupart des acteurs peinent à atteindre la rentabilité. Cette phase se termine par une stabilisation et une concentration du marché, les entreprises avec les positions les moins fortes disparaissant.

Ces forts taux de créations, regroupements et disparitions des acteurs expliquent la surreprésentation des très petites entreprises (TPE) et petites et moyennes entreprises (PME) dans les domaines innovants[20]. Peu d'entreprises arrivent en effet à effectuer le saut vers la catégorie des entreprises de taille intermédiaire (ETI). La dernière étape du cycle de l'innovation se caractérise par la baisse du rythme des nouvelles innovations issues de l'invention initiale (sauf si elle a fait émerger de nouveaux concepts technologiques assez forts pour déclencher une nouvelle vague séquentielle d'innovations) et la possibilité pour les entreprises de commencer à rentabiliser leurs investissements.

5) Le financement des entreprises innovantes

L'innovation est donc du point de vue des entreprises un pari en vue d'obtenir à l'avenir des revenus. Il s'agit d'un investissement qui ne commencera à générer un revenu qu'au bout de la phase d'innovation et ne deviendra un actif rentable qu'à une échéance beaucoup plus lointaine. Or cette phase concentre des risques et des incertitudes. Plus les risques qui pèsent sur le projet sont élevés plus la rentabilité à terme doit être élevée afin de couvrir le risque. Plus une entreprise prend ainsi en charge l'innovation en amont dans le processus, plus elle assume une part importante du risque et plus grand doit être le retour économique qu'elle espère en retirer.

De manière identique une innovation de rupture dans un nouveau domaine peut présenter des incertitudes scientifiques, réglementaires (les premiers médicaments issus des biotechnologies par exemple) ou sociétales (comme les traitements impliquant la manipulation de cellules souches). Ces risques doivent être appréciés et conduire à une rémunération en conséquence des investisseurs.

Inversement, à cette même phase, des investissements tout aussi conséquents dans des domaines jugés moins à risque seront moins fortement rémunérés (par exemple le développement d'une nouvelle formulation d'un cosmétique).

Pour innover les entreprises doivent trouver des sources de financement. Ces financements peuvent soit être prélevés sur la trésorerie de l'entreprise si elle le permet soit venir de l'extérieur (sous

forme d'emprunts, d'augmentations de capital ou de subventions). Pour le financement des phases amont de développement, les entreprises, n'ont qu'occasionnellement recours à l'emprunt sur les marchés obligataires. Le système financier a en effet un faible appétit pour les projets incertains. La plupart des investissements sont financés sur fonds propres (plus l'investissement est grand plus les entreprises devront être conséquentes pour être susceptibles de le financer sur fonds propres) ou par le financement *via* des investisseurs spécialisés (fonds de capital-risque, « business angels » ou Institutions publiques).

6) Les effets collaboratifs

Toute innovation majeure est nécessairement conditionnée par un ensemble d'innovations incrémentales associées ou complémentaires, qui s'avèrent tout aussi indispensables. L'innovation majeure ouvre donc des opportunités technologiques interdépendantes qui ne sauraient souvent être exploitées par un seul acteur. Ces entreprises développent donc en parallèle leurs inventions, mais intègrent au moins en partie les décisions des autres acteurs.

L'innovation est une activité hautement collaborative. Les entreprises innovantes doivent sans cesse se doter de nouvelles compétences qui ne leur étaient d'aucune utilité précédemment. Ces compétences peuvent souvent exister dans d'autres entreprises. Leur association entraîne alors un effet de potentialisation de leur savoir. Ces effets de collaboration sont à la base d'un effet d'entraînement qui explique que chaque euro dépensé dans l'innovation entraîne une hausse de l'activité économique de plus d'un euro[21].

Lorsqu'une entreprise souhaite introduire une innovation elle met en oeuvre son savoir, mais peut être confrontée à des contraintes technologiques qu'elle ne peut résoudre seule. Comme elle ne sait pas faire le produit qu'elle veut proposer à ses clients, elle collabore avec des partenaires (ou des prestataires) qui ont plus de compétences ou de connaissances sur le sujet et qui, eux, savent peut-être faire. Si les concepts issus de la recherche ne sont pas directement exploitables, les entreprises

vont alors faire appel à des centres de recherches afin d'augmenter les connaissances dans le domaine et, peut être, de résoudre les problèmes initiaux.

Les modes de collaboration entre les entreprises peuvent être plus ou moins formalisés. Dans le cas le moins formalisé, la collaboration est passive et ne se traduit que par la prise en compte des choix de développement d'un autre acteur. Dans les cas où elle est plus formelle elle se traduit pas des échanges d'informations, des collaborations pour la construction de projets ou bien par l'achat d'une innovation ou d'un savoir-faire contre rémunération.

7) Géographie de l'innovation : les clusters

La crise des grandes entreprises issues du Fordisme dans les années 70 a fait apparaître leurs difficultés d'adaptation systémiques à un monde en mutation technologique permanente. Leur caractère beaucoup moins flexible que celui de petites entreprises maillées en réseau a entraîné leur perte.⁸

Les savoir-faire et la connaissance développés autour d'une innovation ne sont que partiellement formalisés. Une partie non négligeable du résultat de la recherche est donc intransférable car incluse dans le capital humain ou les modes d'organisation de l'entreprise. La création de méthodes d'interaction efficaces représente un savoir-faire extrêmement précieux et presque aussi important que la recherche elle-même pour basculer de l'invention à l'innovation. Cela explique l'apparition des districts technologiques ou clusters qui regroupent géographiquement des entreprises impliquées dans les mêmes branches économiques. Il est démontré empiriquement que les acteurs impliqués dans un développement technologique tirent un meilleur profit de leur collaboration s'ils sont géographiquement proches.

L'effet de cluster (grappe technologiques) est un effet de plus en plus étudié par les économistes. Les clusters sont définis comme le regroupement géographique d'une offre complète recouvrant l'ensemble de la chaîne de valeur dans un domaine donné. L'exemple le plus connu de cluster est la

⁸ Aujourd'hui de très grandes entreprises dominent l'économie et captent la plus grande partie de la valeur ajoutée, mais leur modèle est le plus souvent basé sur un fort taux de sous-traitance de leur activité.

Silicon Valley dans la région de Palo Alto en Californie. Des instituts de recherche aux entreprises spécialisées dans les phases de développement en passant par les sociétés de capital-risque indispensables au financement, l'ensemble des compétences nécessaires se trouvent regroupées et mises en interaction. Cela se traduit empiriquement par une augmentation des innovations dans la zone géographique concernée. Beaucoup d'initiatives en faveur de la valorisation en France visent à profiter de cet effet de cluster par la création de pôles spécialisés.

8) Le rôle de la puissance publique

Dans l'économie industrielle classique les entreprises sont en interaction principalement avec les autres entreprises et avec l'Etat qui définit le cadre de l'activité. Dans une économie du savoir où la création de valeur se fait par incrémentation des inventions nouvelles à d'autres, l'analyse linéaire de l'interaction entre Etat et firme privée ne permet plus de prendre correctement en compte l'interdépendance entre les entreprises innovantes et leur environnement. La structuration des démarches d'innovation a donc nécessité des outils d'analyse et de conceptualisation dynamique de ce processus pour permettre de comprendre et de structurer la collaboration entre les entreprises, mais également entre l'entreprise et l'Etat.

Dans le même temps la place croissante de la recherche fondamentale dans l'innovation a conduit à s'intéresser au rôle de la recherche fondamentale dans le processus économique d'innovation. Pour sortir de la représentation classique de l'application d'un procédé industriel provenant d'un centre de recherche dans une structure productive, une intégration conceptuelle de la recherche publique en tant qu'acteur présent au côté des entreprises et de l'Etat tout au long du cycle d'innovation a été créée. L'affirmation de la part du savoir dans l'économie a donc entraîné l'évolution de modèles où l'entreprise est le seul moteur de l'innovation et est passive par rapport à la recherche académique, à un modèle où la recherche fondamentale est l'étincelle qui permet l'innovation. L'approche de la «triple hélice»[22] énoncée par Leydesdorff et Etzkowitz (en 1996) se présente comme la réponse théorique à l'augmentation des interactions croisées entre les différentes sphères d'une hélice

composée de trois pales (recherche scientifique, entreprises, administrations publiques) évoluant en spirale qui participent activement à l'émergence d'innovations.

D'après le modèle de la «triple hélice»[23] chacun des trois acteurs poursuit le but de favoriser l'expansion de l'économie de la connaissance, ce qui sous tend ses motivations, mais chacun porte une stratégie propre. Le modèle de la triple hélice améliore le modèle des systèmes d'innovation nationaux en créant une fonction variable gouvernementale. De cette façon, il est possible d'étudier dans un cadre cohérent les différents niveaux de gouvernement (européen, national, régional et local). Ce modèle fait du flux de connaissance un mécanisme de coordination de la société, en parallèle et en interaction avec les relations d'échanges économiques et les mécanismes de contrôle dévolus aux politiques.

Les sphères d'influence de chaque partie prenante de la «triple hélice» se superposent. Ces chevauchements constituent des interfaces dynamiques de relations multiples.

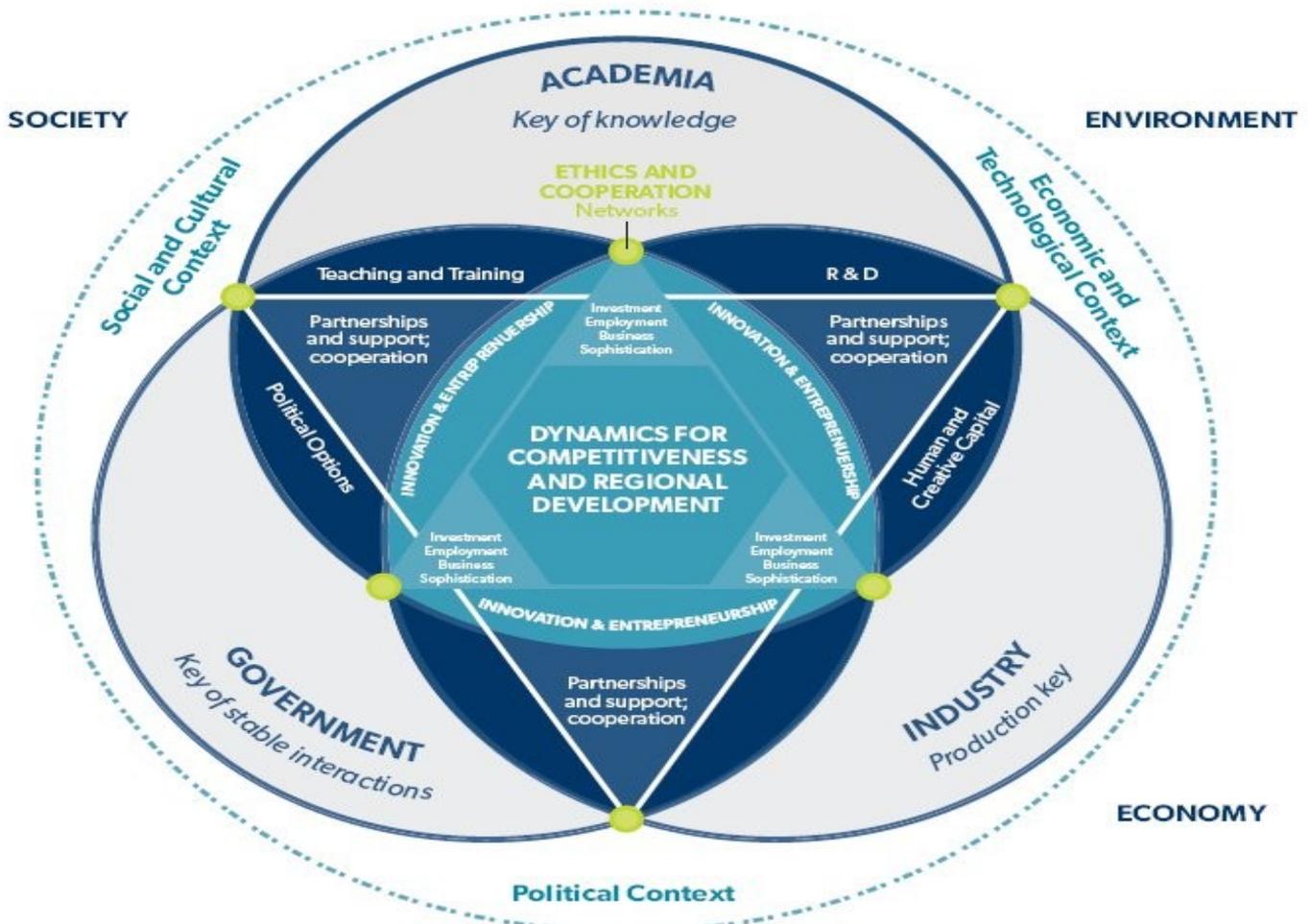


Figure 1: Modèle de la triple hélice de l'innovation (source diagramme www.coecon.com ; consulté le 12/02/2018)

Ainsi, tout en conservant leurs caractéristiques traditionnelles, les acteurs s'influencent mutuellement et chaque acteur se saisit de prérogatives similaires à celles des autres acteurs de l'hélice. L'université se dote d'une mission entrepreneuriale, les entreprises investissent dans la recherche fondamentale et l'État se dote d'un rôle global. Cette nouvelle conception a donné forme à de nouvelles entités dans lesquelles l'activité de chaque acteur du modèle se fonde. En augmentant leurs interactions les trois sphères se rendent plus facilement utiles aux deux autres sphères. La mobilisation commune et concertée du savoir a un effet potentialisateur et l'effet d'apprentissage dans la collaboration permet d'augmenter l'efficacité des collaborations entre les sphères au cours du temps. Dans les domaines très administrés comme celui de la santé la sphère publique jouant de multiples rôles au sein de l'hélice son impact sur les cycles d'innovation peut être très fort.

B) Marché pharmaceutique

Le domaine de la santé est un contributeur majeur du PIB des pays développés, l'investissement en santé étant même vu comme l'un des marqueurs forts de développement. Le domaine de la santé est très vaste puisqu'il regroupe à la fois des produits, comme les médicaments ou les dispositifs médicaux, et des services, allant de l'aide à domicile pour une personne âgée à la création d'un hôpital en passant par des assurances santé. Dans ce travail nous nous concentrerons sur le domaine de l'industrie pharmaceutique, fortement lié à l'innovation. Il n'existe pas de consensus sur la définition exacte du périmètre de l'industrie pharmaceutique, nous l'entendrons ici comme couvrant la recherche, le développement, la production et dans certains cas la commercialisation dans les domaines des médicaments, des dispositifs médicaux et des services qui leur sont directement liés.

1) Le marché pharmaceutique mondial

Le marché mondial des produits de santé ne fait que croître depuis 60 ans. Il génère actuellement un chiffre d'affaires d'environ 1400 milliards de dollars soit un peu plus de 1150 milliards d'euros. Si la majorité des produits (ou variantes de produits) sont des dispositifs médicaux[24], la majeure partie de l'activité (en termes de valeur) est concentrée sur les médicaments[25].

Nombre de produit différent sur le marché

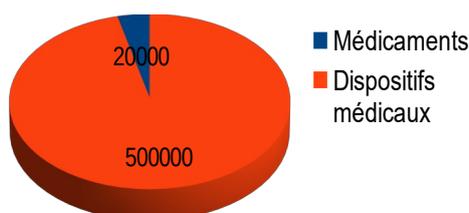


Figure 2: Répartition DM/médicament en nombre de produits sur le marché ; source med tech europe

Part de marché DM/Médicaments dans le monde en 2015 en milliards d'euros

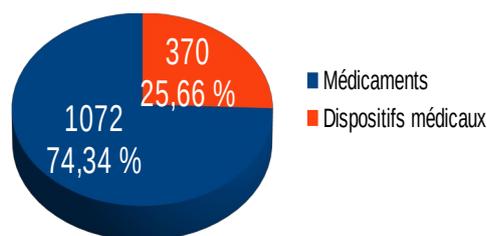


Figure 3: Répartition chiffre d'affaire DM/médicament dans le monde, source medtech europe

Un nombre très réduit de pays concentre l'immense majorité des activités pharmaceutiques[26]. Une telle concentration n'est pas une singularité du domaine pharmaceutique, mais est communément rencontrée dans les domaines à forte intensité technologique (le même phénomène est retrouvé dans l'électronique, l'informatique, l'industrie spatiale, l'énergie ou l'armement, par exemple). En 2016, les dix premiers pays concentrent à eux seuls 83,2 % de l'activité pharmaceutique mondiale. L'entrée de la Chine et du Brésil dans ces classements où ils n'apparaissaient pas en 2006⁹ traduit de leur part une mutation vers des activités à haute intensité technologique et s'accompagne d'un investissement nouveau dans la recherche et le développement.

⁹ L'OCDE ne publiait pas les statistiques individuelles de ces pays en 2006, se contentant de les intégrer dans leur ensemble régional.

Pays	Part du marché mondial en 2016
Etats-Unis	47,3
Japon	8,4
Chine	7,7
Allemagne	4,5
France	3,4
Italie	3
Brésil	2,4
Royaume-Uni	2,3
Espagne	2,2
Canada	2
Total	83,2

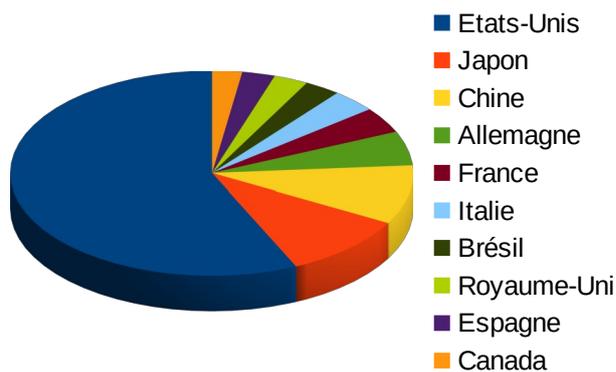


Figure 4: Répartition géographique du marché pharmaceutique mondial

a) Le marché des médicaments

Structure et évolutions

Longtemps dominé par des entreprises de taille moyenne, souvent familiales, le domaine a connu des phases multiples de modifications structurelles des acteurs. En France, de nombreuses entreprises ont émergé des préparatoires des officines, mais les entreprises « historiques » qui ont contribué à l'essor technologique au sortir de la deuxième guerre mondiale étaient dans la plupart des pays issues du domaine de la chimie. Cet état de fait traduit l'abord technologique de l'époque où les médicaments chimiques ont permis la diffusion de la médecine basée sur la science et la

connaissance, permettant une structuration du marché, et la diffusion de médicaments standardisés dans tous les pays développés. Il est intéressant de noter que la standardisation et les progrès en synthèse organique avaient commencé dès 1880 (début de la seconde révolution industrielle) et étaient corrélés aux premiers travaux scientifiques en médecine, notamment ceux de Pasteur[28]. Cependant, l'industrie pharmaceutique n'est devenue un domaine à très forte intensité technologique qu'après 1945 à la faveur de la généralisation des systèmes de protection sociale dans les pays occidentaux qui, en garantissant des débouchés, ont créé un appel d'air et l'arrivée de stratégies de développement de long terme.

Les grands groupes industriels, qui ont profité de cet essor scientifique et de la viabilisation d'un marché pour leurs innovations, sont devenus pour certains de grandes multinationales et ont été les figures de proue de l'industrie pharmaceutique jusqu'en 1990. Ces firmes ont acquis des savoir-faire de plus en plus diversifiés et complexes à mesure que le développement pharmaceutique s'est organisé (recherche scientifique en amont, création des autorisations de mise sur le marché [AMM] à partir des années 1970 demandant une expertise réglementaire, études en double aveugle, lois restrictives sur la publicité par exemple). A la fin des années 1980 le monde pharmaceutique était constitué d'un oligopole de grandes entreprises très verticalisées concentrant une grande partie de l'expertise nécessaire tout au long de la chaîne de création de valeurs de l'industrie pharmaceutique. Les années 1990 ont été le vrai tournant managérial de l'industrie pharmaceutique[29], avec la place de plus en plus importante prise par la finance et le regard des marchés sur la stratégie des firmes. Cela a entraîné de nombreuses modifications très rapides du panorama avec des mouvements très fréquents de séparation des activités (séparation du chimique non pharmaceutique et des activités pharmaceutiques, puis séparation selon les domaines d'activités au sein de l'activité pharmaceutique), mais aussi l'explosion des rapprochements sous diverses formes entre certaines *big pharma*. Ces mouvements ont changé la structure de ces entreprises, mais sans en modifier

réellement la chaîne de création de valeurs (du point de vue du produit) et sans un impact fort sur la recherche et le développement pharmaceutique.

Une autre modification entamée dans les années 1990 a, elle, eu un impact très fort sur la façon d'innover du point de vue d'une entreprise pharmaceutique. En effet, elles ont commencé à externaliser de plus en plus d'activités, sortant de l'ancien modèle très vertical vers une externalisation très horizontale. Ce mouvement a touché en premier lieu les activités de recherche et développement (R&D) avec la création de *contract research organizations (CROs)*, véritable experts du développement de nouveaux produits, mais aussi avec l'abandon de plus en plus fréquent de la recherche fondamentale intégrée au profit de partenariats ponctuels avec des partenaires détenant une technologie (université ou entreprise privée).

La partie amont de la chaîne de création de valeurs a donc été externalisée ce qui a eu comme effet de permettre l'existence de structure spécialisées sur les phases de développement. Il est intéressant de constater que cette phase d'externalisation touche aujourd'hui des champs de plus en plus grands de l'industrie pharmaceutique avec la sous-traitance de la production par des *contract manufacturing organizations (CMOs)* et même la vente par des *contract selling organizations (CSOs)*. Cependant ces nouveaux acteurs n'ont pas vocation à détenir les droits sur la propriété intellectuelle. Les grandes entreprises restent donc le partenaire incontournable dans le processus de développement d'un médicament jusqu'au patient.

Cette externalisation a *priori* de certaines activités n'empêche pas les laboratoires d'acquérir certains brevets ou savoir-faire stratégiques pour eux, le plus souvent par fusion acquisition ou création d'une *join venture*.

Données chiffrées

Le marché du médicament génère un chiffre d'affaire estimé à un peu moins de 1 100 milliards de dollars en 2015

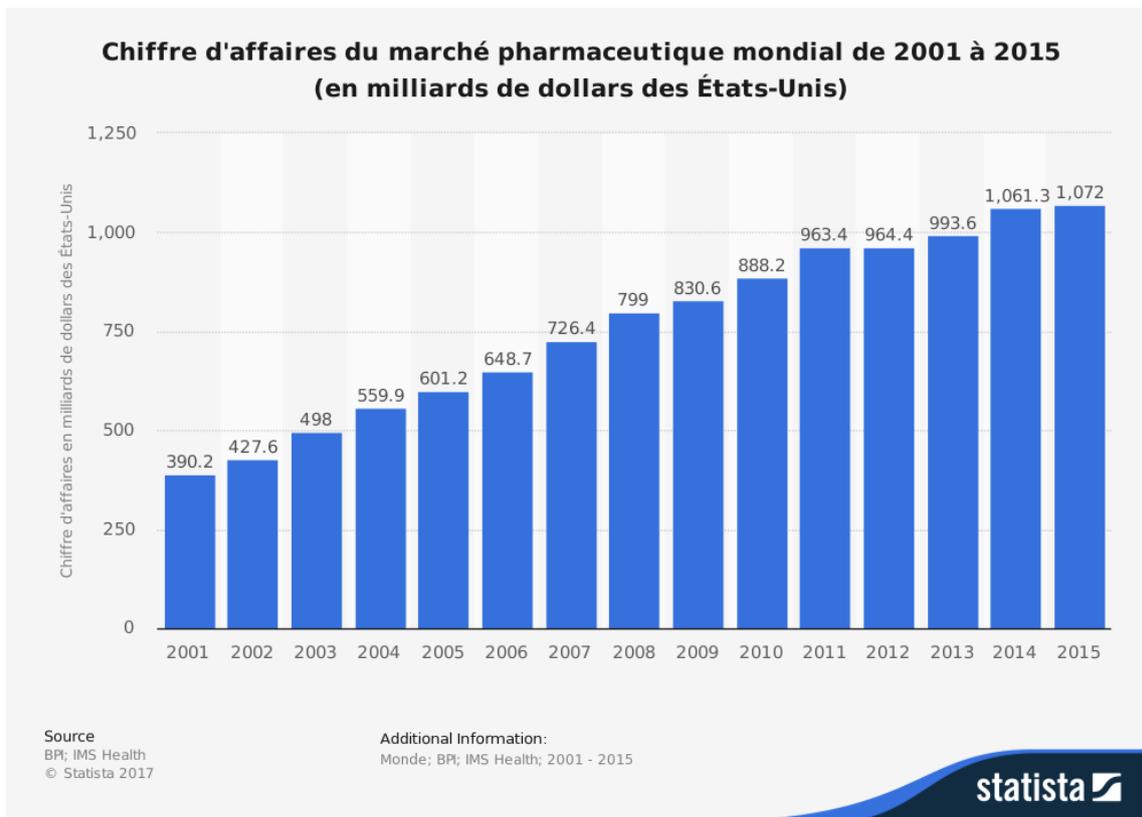


Figure 5: Chiffre d'affaire du marché pharmaceutique mondial (2001-2015)

L'évolution depuis 2001 montre une très forte croissance au début des années 2000 et une diminution de celle-ci ces dernières années. Cela peut s'expliquer en partie par le contexte macro-économique de la crise financière mondiale qui n'a épargné aucun secteur d'activité, mais aussi par la chute dans le domaine public d'un grand nombre de brevets de *blockbusters* qui se retrouvent en concurrence avec des médicaments génériques et donc une baisse mécanique des revenus générés.

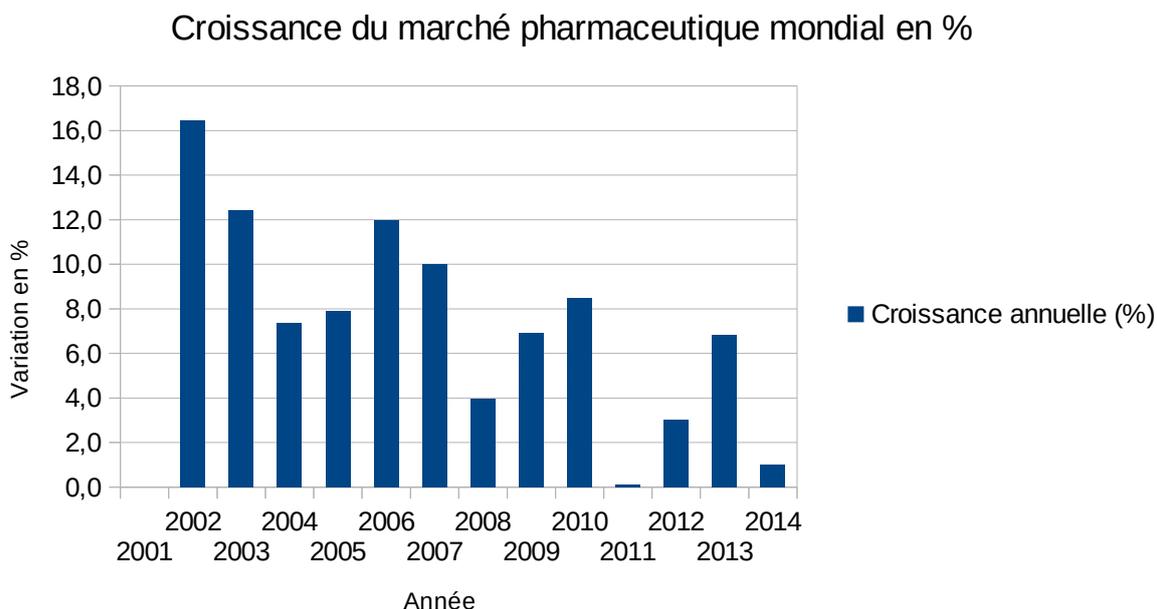


Figure 6: Evolution annuelle du marché pharmaceutique mondial
 Calculée selon la formule : $\text{Valeur du marché l'année } N / \text{Valeur du marché l'année } N-1$ (source Leem)

Un petit nombre de nouveaux médicaments obtiennent une AMM (autorisation de mise sur le marché) chaque année. Ce nombre est en hausse sur les dernières années pour les soumissions auprès de l'EMA (*European Medicine Agency*) et de la FDA (*Food and Drug Administration*). La tendance des années 90 et 2000 de la baisse du nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché, malgré la hausse des dépenses en recherche et développement, semble donc s'être inversée. Cette amélioration cache cependant des modifications qualitatives, notamment en termes d'intensité d'innovation des médicaments soumis. En effet, la part des génériques, dont l'intensité en recherche est assez faible, est en augmentation et de nombreux médicaments agissent par des mécanismes similaires à des médicaments déjà disponibles dans l'arsenal thérapeutique actuel (action sur la même cible principalement), la recherche nouvelle se limitant alors à la recherche d'une nouvelle molécule active sur la même cible ou la même cascade d'évènements.

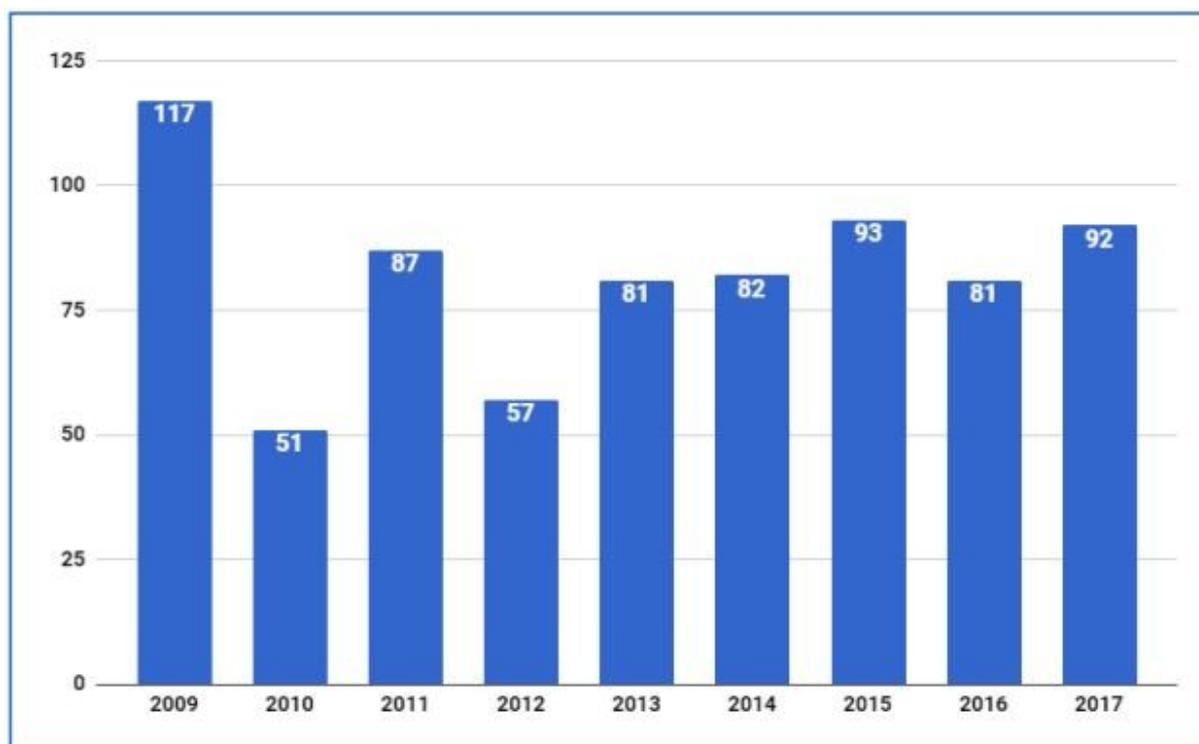


Figure 7: Nombre de médicaments approuvés par la FDA chaque année (2009-2017)

Les principales aires thérapeutiques dans lesquelles arrivent de nouveaux médicaments sont les cancers en Europe et les maladies hépato-gastriques aux Etats-Unis (source Leem). Depuis les années 1990, les entreprises pharmaceutiques se sont principalement orientées vers les développements de traitements des maladies chroniques compte tenu du potentiel économique que représentent, pour eux, des traitements au long cours. Ces dernières années un regain fort d'intérêt est apparu pour les maladies orphelines, principalement motivé par l'apparition des mécanismes de soutiens spécifiques au développement de ces produits (exclusivité, extension de brevet, accès accéléré au marché).

Les bio-médicaments, apparus dans les années 1980 avec l'insuline recombinante ont connu une très forte pénétration du marché dans les années 2000, conséquence de la révolution qu'ils ont permise dans la prise en charge de certaines pathologies. La plupart des analyses anticipaient le remplacement d'une médecine basée sur la chimio-thérapie (des médicaments issus de conception

et production chimiques) à une médecine basée sur les biotechnologies. Le Leem (Les entreprises du médicament) anticipait par exemple que la majorité des médicaments nouveaux seraient issus des biotechnologies à l'horizon 2015. Cependant cette croissance semble plafonner et même baisser depuis 2010 malgré leur place prépondérante dans les *pipelines* des entreprises pharmaceutiques. Sur les 20 dernières années, seulement 15 à 20 % des nouvelles molécules[30] sont issues des biotechnologies. Si en termes d'offre de nouveaux médicaments les biotechnologies n'ont pas complètement bouleversé le marché, leur part de plus en plus importante dans la recherche et le développement associés aux médicaments[31] en font un des domaines majeur de cette économie, mais autant au travers de services de développement que par la prise de part de marché aux médicaments chimiques. De plus, les médicaments biotechnologiques mettent souvent en jeu des sommes plus considérables que les médicaments chimiques.

b) Les dispositifs médicaux

Définition

Le dispositif médical est défini par l'article L5211-1 du Code de la santé publique comme "Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens."

Cette définition très large permet de regrouper sous ce statut l'ensemble du matériel utilisé à des fins de santé, à l'exclusion des produits possédants le statut de médicament. Cette définition poursuit un objectif de santé publique et permet d'intégrer tous les produits de santé sous des statuts

réglementaires spécifiques. Sont regroupés sous ce statut des produits aussi divers qu'une paire de lunettes ou un pace-maker implantable. Cette définition s'inscrit dans un cadre de convergence internationale des réglementations et est en accord avec la définition proposée par la *Global Harmonization Task Force* (GHTF).

Le marché des dispositifs médicaux

Le marché des dispositifs médicaux représente 370 milliards d'euros (source SNITEM). C'est un marché beaucoup plus éclaté que celui du médicament. Il existe de nombreux dispositifs médicaux différents et souvent plusieurs entreprises concurrentes possèdent des offres proches.

Les investissements pour le développement et la commercialisation de ces produits ne sont, à l'exception des dispositifs les plus sensibles, pas du même ordre que dans le domaine du médicament. Cependant la nouvelle réglementation européenne concernant les dispositifs médicaux (publiée en 2017) rapproche les réglementations de ces deux catégories de produits en renforçant les exigences préalables à la mise sur le marché.

Les petites et moyennes entreprises représentent la grande majorité des acteurs sur le marché européen (92 % en France) alors que le marché américain est plus concentré. Les entreprises de ce secteur sont issues de secteurs industriels variés (mécanique, électronique, informatique, textile, métallurgie...) et sont souvent hyper spécialisées autour de marchés de niche pour des populations faibles de patients. Certaines entreprises ont une stature internationale, mais la plupart ne sont présentes que dans un nombre restreint de pays. Cette différence avec le domaine du médicament s'explique par la forte substituabilité des produits due à l'offre beaucoup plus diversifiée. Les États-Unis et l'Europe représentent les deux principaux marchés des dispositifs médicaux, et ceux-ci fonctionnent de manière parallèle et non en interaction. Contrairement à un médicament où la dimension internationale est vue comme nécessaire pour couvrir de lourds investissements, un dispositif médical n'a pas vocation à systématiquement être développé en vue de conquérir des marchés hors de sa zone géographique de développement.

En France, la filière des dispositifs médicaux génère 28 milliards d'euros de chiffre d'affaires et emploie 85 000 personnes dans 1 343 entreprises. Sur ce chiffre d'affaires seuls 29 % sont réalisés à l'export, majoritairement à destination des pays européens[32]. Comme dans les autres pays, la domination des TPE et PME sur ce marché est nette. Ces entreprises sont réparties géographiquement sur toute la France et sont souvent en collaboration avec des entreprises de leur région.

Taille des entreprises impliquées dans le secteur des dispositifs médicaux

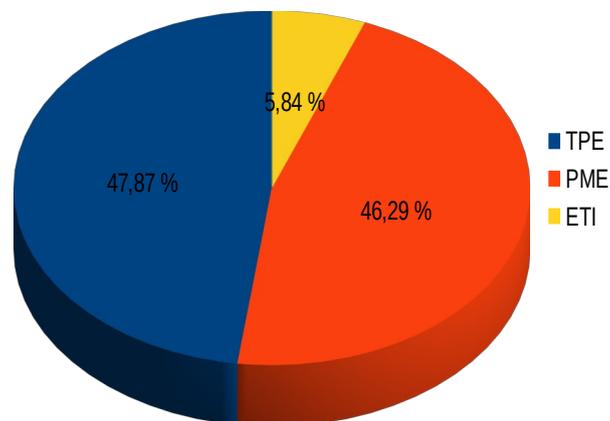


Figure 8: Type d'entreprise sur le marché des dispositifs médicaux (étude basée sur le rapport annuel du *Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM)* pour l'année 2015)

Plus de la moitié de ces entreprises abritent une activité de production [33]. Ces activités sont réputées générer plus d'emplois par unité de PIB que la moyenne. Leur croissance dans un contexte de stagnation voire de récession de l'activité industrielle de production en France en fait donc des cibles intéressantes pour les politiques publiques de soutien de l'emploi par l'innovation.

C) Le développement des produits pharmaceutiques

La phase de développement des produits de santé est la phase la plus spécifique de ce domaine économique. Dans la plupart des domaines industriels innovants le chemin à parcourir pour passer de l'invention au marché est assez court. Les enjeux principaux se situent dans la décision d'adopter l'invention (ce qui change éventuellement le mode de production) et dans sa commercialisation (qui peut déplaire au consommateur). Le domaine pharmaceutique n'utilise qu'une petite partie des découvertes et inventions de la recherche en santé. Chaque innovation en santé qui est transférée vers le monde pharmaceutique doit passer par une longue phase de développement avant d'atteindre le marché[34].

Pour des raisons sanitaires évidentes, les produits pharmaceutiques doivent répondre à des critères d'innocuité et d'efficacité élevés. Le haut niveau de connaissance et de certitudes exigé rend cette phase coûteuse et complexe. De plus, bien que s'appuyant sur des techniques de pointe, le savoir accumulé n'a souvent de valeur que rattaché à ce même produit en cours d'évaluation.

Une fois identifié un candidat médicament (ou une technologie candidate) va devoir parcourir un long processus de nature scientifique, mais à visée réglementaire. Il consiste à accumuler des connaissances autour de l'innovation, jusqu'à une éventuelle autorisation de mise sur le marché (médicament) ou à une certification préalable (dispositifs médicaux). Du fait des exigences réglementaires différentes, les processus de développement d'un médicament et d'un dispositif médical présentent des différences majeures

1) Le développement des médicaments

a) Cycle de développement

La santé représente l'un des domaines dans lesquels l'investissement en recherche est le plus important. De nombreuses découvertes permettent de mieux comprendre les mécanismes

pathologiques et donc de développer en permanence de nouvelles solutions thérapeutiques. Ce processus est très long. De l'identification d'un candidat médicament à l'arrivée sur le marché il s'écoule plus de vingt ans. Chaque étape comporte des incertitudes et peut remettre en question la poursuite du développement.

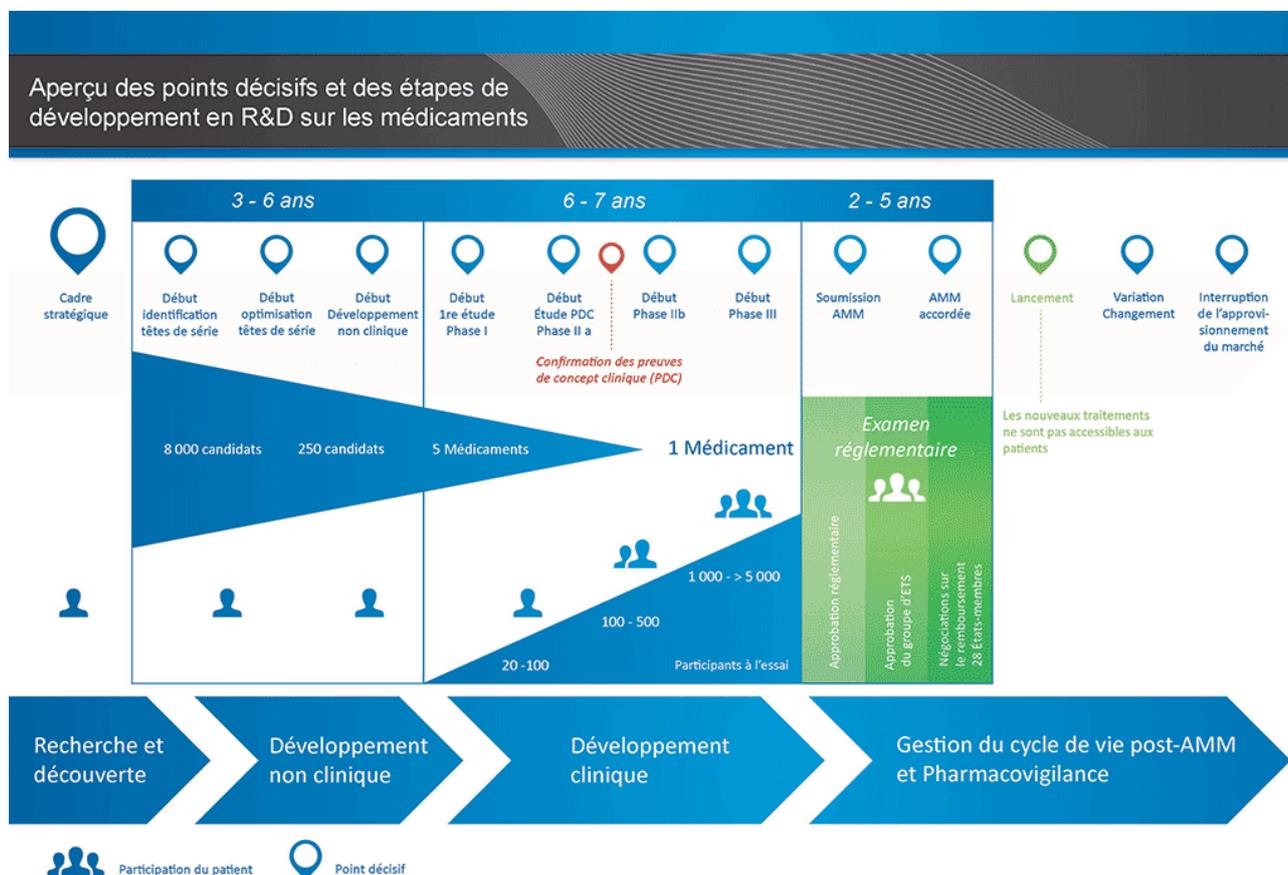


Figure 9: Cycle de développement des médicaments. (source EUPATI.eu ; consulté le 18/03/2018)

De l'étude d'une cible ou d'une molécule d'intérêt vont émerger des candidats médicaments prometteurs. Une fois identifiés un processus d'optimisation de ces produits va permettre d'entreprendre la phase de développement avec un produit qui présente le plus de chance de succès possible. Les études entreprises à cette phase permettent la démonstration du concept. C'est également à ce moment là que sont généralement entamées les démarches de dépôt de brevets. Les

recherches vont devenir de plus en plus appliquées et viser à accumuler un haut niveau de certitudes permettant d'envisager le passage à la phase d'essai préclinique financièrement coûteuse.

Les essais précliniques marquent la bascule entre recherche et développement. Les essais sur modèles cellulaires et animaux permettent de déterminer les caractéristiques pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du produit. Ce sont leurs résultats qui détermineront si les essais peuvent se poursuivre et aboutir à la première administration chez l'homme. L'ensemble de ces étapes prend généralement entre trois et six ans.

Des premiers essais chez des individus sains à la soumission de la demande d'autorisation de mises sur le marché (AMM) un long processus d'accumulation de résultats se déroule. Sauf exception le médicament n'est plus modifié. Ces essais représentent un énorme coût et leur durée est très variable. La dernière période de développement est consacrée à la soumission réglementaire des éléments accumulées afin d'obtenir la mise sur le marché du produit. La phase de commercialisation est souvent liée à l'obtention d'agrément pour intégrer les systèmes de remboursements collectifs (publics ou privés). Ces agréments se basent également sur les résultats des études cliniques. En France, par exemple, si une entreprise pharmaceutique souhaite qu'un médicament soit remboursable par la Sécurité Sociale, elle dépose une demande à la Haute autorité de santé en vue d'un examen par la Commission de la transparence.

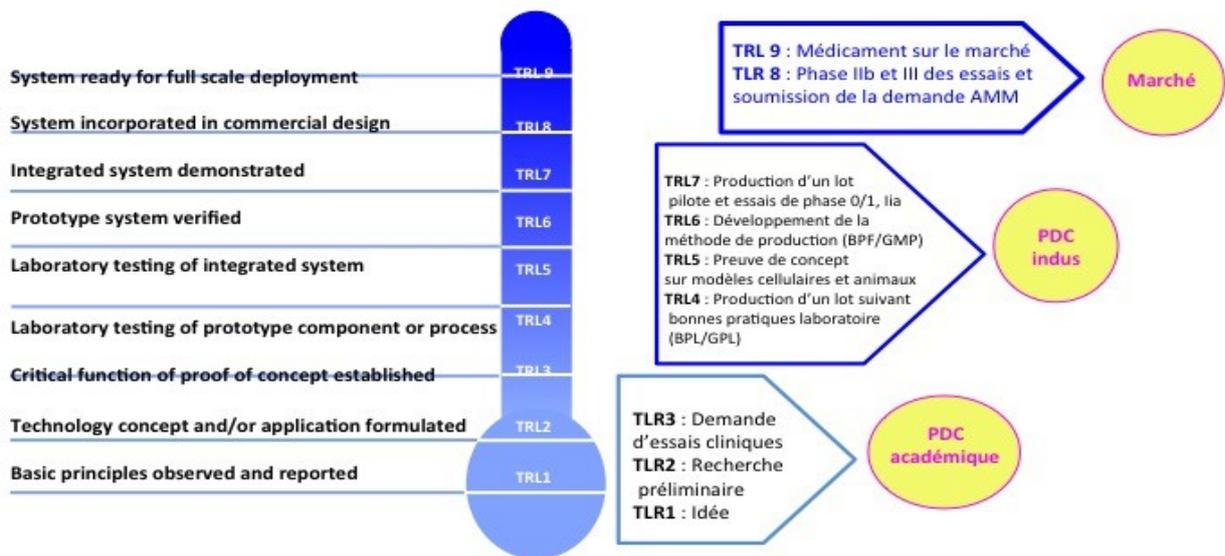


Figure 10: Correspondance TLR et développement pharmaceutiques

La figure 10 permet de mettre en correspondance le système d'évaluation de l'avancement des inventions (Technology readiness level (TRL)) avec les étapes du développement d'un produit pharmaceutique.

b) Aspects clinico-réglementaires

Le premier système de certification français des médicaments date de 1941 avec l'apparition du visa¹⁰. Il faudra cependant attendre les scandales sanitaires tels que celui provoqué par le thalidomide pour voir émerger un peu partout dans le monde le système structuré que nous connaissons actuellement. L'État, *via* le législateur, s'est arrogé un pouvoir d'approbation préalable

¹⁰ Transformé en AMM en 1964

sur des critères sanitaires. Le système d'autorisation préalable poursuit donc un but de santé publique et est basé sur l'évaluation scientifique indépendante. Les essais randomisés en double aveugle sont devenus le cœur de l'objectivation de la preuve. Cela explique leur place déterminante aujourd'hui dans un contexte de demande sociétale élevée de sécurité et d'encadrement.

De nombreux débats existent sur le coût de développement des médicaments. Les données les plus complètes sont collectées par des associations en lien avec le monde industriel, qui ne rend pas publiques les données primaires¹¹. Le coût dépend aussi du médicament et de sa complexité. La plupart des publications dans ce domaine donne une fourchette entre 500 millions et 2,6 milliards de dollars par produit ce qui montre une très forte augmentation par rapport aux 100 millions que coûtait ce même développement dans les années 1990. Cette explosion des coûts est en grande partie due à la hausse des exigences réglementaires.

Plus de la moitié[35] de cet investissement est consacrée aux études réglementaires précliniques et cliniques et à leurs soumissions.

Niveau d'exigence	Scientifique	Réglementation
Objectif	Comprendre	Qualifier
Modèles	<i>In vitro</i> Petit animal	Deux espèces animales dont un non-rongeur
Etapas à valider	- Caractérisation des conditions d'application et - Identification des cibles -Décrypter les mécanismes	- Pharmacocinétique - Caractéristiques de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination du produit - Etude toxicologique et détermination de la NAOEL
Niveau de preuve	Robustesse des données	Niveau de preuve élevé (on/off)

Tableau : Attendu des essais précliniques

11 Ce débat existe depuis 2003 et la publication par la revue prescrire de sa propre étude sur le coût de développement des médicaments (<http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI22918.pdf>).

Les études cliniques sont séparées en quatre phases présenter par la figure

Phases cliniques

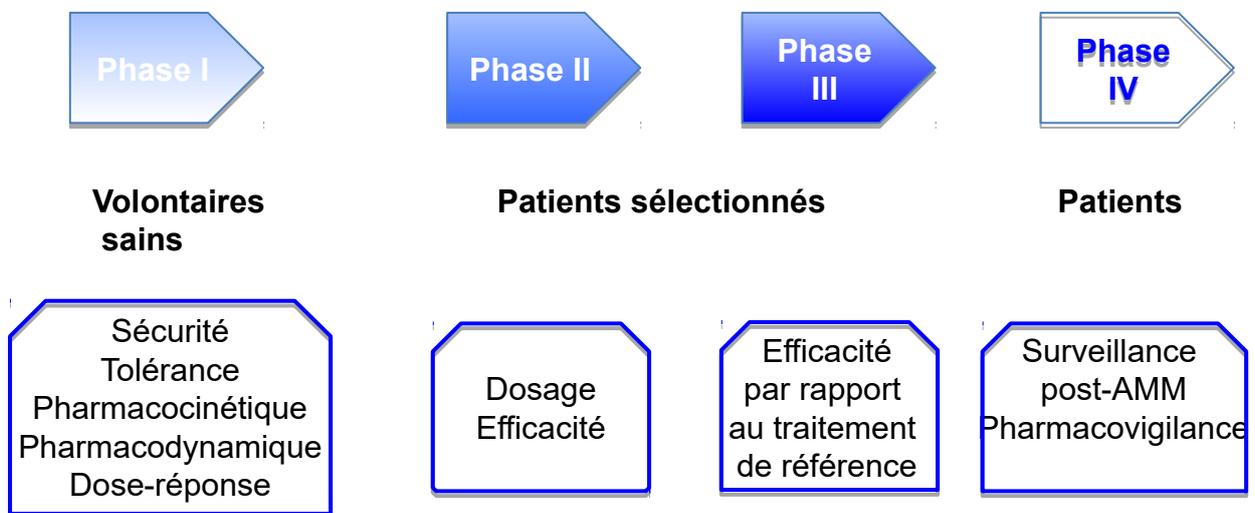


Figure 11: Phases cliniques

La majorité des coûts est centrée sur les phases II et III[36]. Ce sont elles aussi qui présentent le plus fort taux d'échec.

	Recherche	Préclinique	Phase1	Phase2	Phase3	Accès au marché	Total
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5
Probabilité de succès (en%)	-	70	63	31	63	87	7
Coût engagés (M de dollars)	76,54	86,80	149,50	316,90	235,90	33,30	899
Coûts capitalisés¹² (M de dollars)	2017,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1506

Tableau : Durée en année, probabilité de succès en pourcentage, coûts engagés et capitalisés (c'est-à-dire en tenant compte de la rémunération attendue du capital). Source Bilan Economique Les Entreprises du Médicament (LEEM) 2018

Deux phénomènes sont la conséquence de ce constat. Tout d'abord les entreprises pharmaceutiques se détournent d'une grande partie des projets dans les phases amont. Ces travaux sont réalisés dans des entreprises de type *startup* financées par du capital-risque. L'entrée des Big Pharma dans leur tour de table (actionariat) se fait au plus près de la soumission. L'autre phénomène est la complexification des premières phases d'essais cliniques. Le taux d'échec à chaque phase de développement est très important. Plus un échec survient à une étape avancée du processus de développement plus la perte engendrée est élevée. Dans le but de réduire le nombre d'échecs tardifs et de mieux pouvoir les anticiper de nouvelles méthodologies d'essais ont fait leur apparition. Les essais se font de plus en plus itératifs c'est-à-dire que leur conception dynamique est influencée directement par les résultats récoltés au fur et à mesure.

¹²- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11 %

c) Aspects économiques

Le long processus de mise sur le marché et son coût représentent un frein important pour le développement de nouveaux médicaments. Il s'agit de la principale barrière à l'entrée sur ce marché. Entre la première étude réglementaire et l'autorisation de mise sur le marché, il se passe de plus en plus de temps, dépassant aujourd'hui les dix, parfois les quinze ans[37].

Mobiliser de l'argent progressivement en espérant un retour à un horizon de dix ans représente un coût. Malgré une période de taux d'intérêts bas les projets aussi incertains et aussi longs peinent à se financer sur les marchés obligataires classiques. C'est pourquoi la plupart du temps les entreprises se financent sur leurs fonds propres lorsqu'elles sont déjà des acteurs importants, et doivent recourir à des augmentations de capital et des levées de fonds auprès d'investisseurs spécialisés dans le capital risque lorsqu'il s'agit de nouveaux acteurs. Cela explique aussi que les projets puissent changer de main tout au long de leur développement. Certains investisseurs qui participent au tour de table n'ont pas vocation à accompagner les développements jusqu'à leur terme et les laboratoires qui seront les propriétaires *in fine* du médicament sont de plus en plus réticents à acquérir les projets à distance de la mise sur le marché.

Le marché du médicament se caractérise par une grande prime au premier produit mis sur le marché. Les économistes le qualifient souvent comme un marché *winner takes all*[38]. Cela veut dire que le premier produit, qui obtient son AMM, va capter tout le marché et qu'il sera difficile pour un concurrent de lui reprendre des parts de marchés. Ce phénomène est assez classique en économie et se retrouve dans de nombreux cas. Cependant, cela est exacerbé dans le domaine du médicament où le choix du traitement est dépendant du ratio bénéfice risque bien plus que du prix du traitement. Trois raisons importantes justifient ce fonctionnement de marché.

-Les systèmes de pharmacovigilance, qualifiés de quatrième phase clinique, permettent d'augmenter la connaissance sur le médicament et de donner un meilleur recul au praticien au moment du choix de prescription. Dans le cadre d'une médecine fondée sur la preuve scientifique un nouveau médicament administré uniquement à un nombre restreint de patients au

cours des essais cliniques ne sera pas utilisé d'emblée si une solution thérapeutique satisfaisante existe déjà. Les praticiens intégreront très progressivement un nouveau traitement à leur pratique alors qu'ils prescriront beaucoup plus rapidement un traitement répondant à un vide thérapeutique. Le nouveau médicament n'étant utilisé qu'avec parcimonie il faudra un laps de temps plus grand pour atteindre le même niveau de certitude et de preuve sur son efficacité et sa sécurité en clinique.

-Il ne faut pas non plus négliger l'effet d'allongement du développement qui entraîne un raccourcissement du délai entre l'obtention de l'AMM et la chute du brevet dans le domaine public. Les premières années d'un médicament sur le marché sont celles pendant lesquelles il génère le plus de revenus. Pour une même indication, les génériques d'un premier médicament viennent très rapidement concurrencer une autre spécialité arrivée ultérieurement. En conséquence, le prix de cette deuxième molécule décroît et le retour sur investissement est donc bien moindre.

-Le prix des médicaments n'est pas conditionné par des conditions de libre concurrence. Dans la plupart des pays développées les prix des produits de santé sont négociés de manière collective au travers des assurances santé qu'elles soient publiques ou privées. Cela a conduit dans un certains nombres de pays comme la France à fixer les tarifs des médicaments au niveau national. Il n'existe pas d'interdiction de mettre sur le marché un médicament sans le soumettre aux mécanismes de remboursement. Cependant, la soumission en vue d'intégrer les mécanismes de remboursement est vue comme nécessaire dans la plupart des cas et conditionne le succès ou l'échec commercial du produit. La négociation entre les fabricants et l'État se base principalement sur un critère : l'amélioration du service médical rendu, qui constitue une comparaison du rapport bénéfice/risque entre plusieurs produits. Un médicament qui est le premier dans une indication doit donc prouver qu'il possède un rapport bénéfice risque favorable pour obtenir un prix de remboursement élevé alors qu'un concurrent sera remboursé en fonction des performances comparées.

Devant le coût de développement de chaque médicament les mécanismes de régulation d'accès au marché et de remboursement constituent des leviers forts de la régulation étatique de l'innovation en santé. Il faut considérer que le phénomène qui consiste aujourd'hui à concentrer le retour sur investissement sur les premières années d'exploitation vise à mieux rémunérer le développement de thérapies réellement innovantes et répondant à des besoins de santé publique plutôt que des *me too* ou des génériques développés pour des raisons de concurrence commerciale entre laboratoires.

2 Le développement des dispositifs médicaux

Comme nous l'avons évoqué la catégorie des dispositifs médicaux n'est pas homogène il est donc difficile d'établir des moyennes de temps et de coût de développement. La classification des dispositifs est fonction de leur niveau de dangerosité et ils sont classés en quatre grandes classes, puis en sous catégories.

Les coûts de développements sont très variables d'un produit à un autre. La plupart des dispositifs engendrent cependant un coût de développement très inférieur à celui des médicaments. L'accès au marché, en Europe, se fait au travers d'une certification qui traduit la démonstration de la compliance avec les normes européennes en matière de sécurité et de performance. Cette certification doit être réalisée par un organisme notifié (sauf pour certains dispositifs médicaux de classe I pour lesquels la responsabilité est reportée sur le fabricant, et pour les dispositifs sur mesure). Elle se matérialise par l'apposition du marquage CE sur le dispositif.

La classe de risque d'un dispositif médical conditionne les démarches à réaliser pour l'obtention du marquage CE, notamment le choix de la procédure d'évaluation ainsi que les exigences cliniques requises. Il est donc primordial de déterminer à quelle classe parmi les quatre appartient le dispositif envisagé avant de se lancer dans le développement.

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Faible degré de risque	Risque moyen	Risque potentiel élevé	Risque potentiel sérieux

Tableau : Les différentes classes de DM et leur degré de risque

Le cycle technologique d'accès au marché est de 2 à 5 ans ce qui en fait un des plus courts dans le domaine de la santé[39]. Cependant la législation applicable aux dispositifs médicaux est de plus en plus contraignante. Depuis le 26 mai 2017 un nouveau règlement est entré en vigueur¹³. La nouvelle réglementation entrera en application progressivement jusqu'en 2020 et va profondément affecter les entreprises du secteur, notamment par la hausse des exigences en termes de traçabilité et d'assurance qualité. Cependant la disposition qui devrait le plus influencer les projets innovants est la modification des exigences d'investigations cliniques préalables. Sauf s'il résulte d'une modification mineure d'un dispositif existant, un DM doit désormais passer par une investigation clinique. Ces essais ne sont pas normés et doivent être planifiés, réalisés et documentés de manière à atteindre le niveau de preuve justifié par le fabricant. Ces essais cliniques sont moins contraignants que ceux nécessaires au développement du médicament, mais traduisent une convergence des réglementations et auront donc rapidement un impact sur l'innovation dans le domaine.

Les dispositifs médicaux entraînant des dépenses plus faibles en développement que les médicaments, leurs coûts de production prennent une part plus importante dans la chaîne de création de valeur. Contrairement aux médicaments où une chaîne est construite à façon et validée longuement pour chaque médicament, les chaînes de production des dispositifs médicaux se rapprochent plus de celles des autres branches de l'industrie. La complexité dépend des exigences techniques du dispositif, mais aussi d'exigences de sécurité. Anticiper cette nécessité d'une transition vers la production industrielle et choisir des solutions techniques réalisables sont donc des enjeux majeurs dans le domaine des dispositifs médicaux innovants.

13 Directive 2017/745 CE

Si cette nouvelle réglementation poursuit des objectifs de sécurité elle est vue par les acteurs concernés comme une méthode de régulation plus objective en terme de santé publique. La démonstration de l'efficacité est légèrement renforcée pour obtenir la certification. Dans le même temps, l'évaluation des DM en vue d'intégrer les systèmes de remboursements exige des industriels des éléments objectifs de démonstration de l'efficacité. Au vu de l'importance de l'accès au système de remboursement, la démonstration de l'efficacité des dispositifs médicaux deviendra probablement centrale dans les investigations avant l'accès au marché.

II Système public français de recherche et valorisation

A Organisation du système français de recherche

1) Les instances ministérielles

a) La MIREs

La Mission Interministérielle Recherche et Enseignement Supérieur (MIREs) regroupe la grande majorité de l'effort de recherche civil en France. La MIREs [40] est structurée autour de 10 programmes impliquant 6 ministères, à savoir le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), le ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, le ministère de l'économie et des finances, le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, le ministère de la défense et le ministère de la culture et de la communication. Les ministères du travail, des affaires étrangères et le ministère de la santé ne sont pas associés directement, mais sont parties prenantes de la MIREs au travers de la co-tutelle d'organismes de recherche.

La MIREs a pour rôle de prévoir les arbitrages entre les différents programmes en amont lors de l'élaboration de la Loi Organique relative aux Lois de Finances qui détermine le montant des dépenses publiques pouvant être engagées chaque année. La MIREs peut apparaître comme un levier étatique fort dans la gouvernance et la direction de l'effort public de recherche car elle représente le point d'entrée des ressources allouées à la recherche. Cependant la MIREs ne permettant pas une régulation fine de l'allocation des ressources, seule l'enveloppe globale qui lui est accordée est utilisée par les pouvoirs publics comme outil d'orientation des décisions.

Les 10 programmes de la Mission interministérielle recherche et enseignement supérieur (MIREs)

- Programme 142 - Enseignement supérieur et recherches agricoles
- Programme 150 - Formations supérieures et recherche universitaire
- Programme 172 - Recherches scientifiques et technologiques pluridisciplinaires

- Programme 186 - Recherche culturelle et culture scientifique
- **Programme 187 - Recherche dans le domaine de la gestion des milieux et des ressources**
- Programme 190 - Recherche dans les domaines de l'énergie, du développement et de l'aménagement durables
- Programme 191 - Recherche duale (civile et militaire)
- Programme 192 - Recherche et enseignement supérieur en matière économique et industrielle
- **Programme 193 - Recherche spatiale**
- **Programme 231 - Vie étudiante**

Le bénéficiaire principal des crédits alloués par la mission est le MESRI. Sur les 10 programmes 5 (en gras ici) sont directement sous sa responsabilité. Ces 5 programmes représentent plus de 90 % des financements arbitrés par la MIREs.

b) Le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation

Le système de recherche publique français^{[41][42]} est historiquement centré sur des grands organismes publics de recherche (OPR) qui remplissent les principales attributions d'un système de recherche publique c'est-à-dire la programmation, le financement, l'exécution et l'évaluation. Ce système d'une gouvernance interne aux OPR et ne laissant au ministère que la seule attribution des financements est une particularité française parmi les pays leaders en termes de recherche au niveau international. Depuis 1990 est apparue, pour les gouvernements successifs, une volonté de pouvoir orienter la recherche publique vers certains objectifs principalement économiques, sociaux ou environnementaux. Depuis 2005, plusieurs réformes ont modifié la gouvernance de la recherche publique notamment la loi relative aux libertés et responsabilités des universités en 2007, la création de pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), de l'Agence nationale de la recherche (ANR) en 2005, de l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES, actuellement HCERES) en 2007, le Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) en 2009, ou encore avec la création des initiatives d'excellence (IDEX). Ces mécanismes, témoignent d'une

volonté d'aller vers une organisation dans laquelle le niveau politique aurait plus de contrôle sur la programmation et où les diverses prérogatives seraient exercées par des entités distinctes, rapprochant en cela le modèle français des standards internationaux.

Ces modifications sont le plus souvent motivées par « la nécessité de rétablir la compétitivité » de la recherche (par l'adoption d'un système de gouvernance plus proche des standards internationaux) et de « rapprocher la recherche du monde socio-économique » afin de permettre à la recherche de trouver de nouveaux débouchés et de nouvelles sources de financement. Ces problématiques répondent également aux évolutions des théories de la croissance présentées au chapitre précédent.

Le décret n° 2014-402 du 16 avril 2014 fixe le cadre et les prérogatives du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Parmi ces prérogatives on retrouve :

- les missions de mise en œuvre la politique du gouvernement dans le domaine de la recherche et de la technologie,
- la préparation des décisions du Gouvernement relatives à l'attribution des ressources et des moyens alloués par l'Etat dans le cadre de la MIREs,
- la participation à la définition et à la mise en œuvre du programme des investissements d'avenir,
- la mise en place du suivi de la politique en matière d'innovation.

Le MESRI est donc désormais le centre de l'élaboration d'une politique unifiée de la recherche scientifique et de l'innovation, un concept qui n'existait pas dans les années 1950 quand fut créé notre système de recherche. Comme nous le verrons dans la partie traitant de la politique de l'innovation cela traduit une nouvelle conception de la recherche et de son rôle dans notre société.

c. Conseil stratégique pour la recherche et agence nationale de la recherche

Pour permettre la définition, l'exécution et le contrôle de l'application d'une politique publique de recherche et de transfert de technologie l'Etat a été contraint de créer ou redimensionner un certain nombre de structures. Celles-ci possèdent chacune des prérogatives très différentes, mais deux d'entre elles sont particulièrement importantes dans les modifications récentes de la recherche et du transfert de technologie.

La première est le conseil stratégique pour la recherche, créé en 2013, mais qui est en fait le regroupement de deux entités préexistantes, le Haut Conseil de la science et de la technologie et le Conseil supérieur de la recherche et de la technologie. Ce Haut Conseil, désormais rattaché aux services du premier ministre, a pour mission principale de proposer les grandes orientations de la stratégie nationale de recherche et de participer à l'évaluation de sa mise en œuvre. Il est constitué de 22 membres représentatifs des communautés scientifiques et techniques et de 22 membres représentatifs du monde du travail, des secteurs productifs, sociaux et culturels et des représentants des régions.

La deuxième est l'agence nationale de la recherche ou ANR, dont la mission est de gérer de grands programmes d'investissements de l'Etat dans le champ de l'enseignement supérieur et de la recherche, principalement par la mise en œuvre du financement de la recherche sur projets en France. C'est donc une agence de moyens, mais qui n'alloue que des financements par projets. Elle ne participe donc pas à la dotation récurrente des organismes de recherche. Le statut de l'ANR a évolué, initialement constituée sous la forme d'un groupement d'intérêt public, elle est devenue en 2007 un établissement public à caractère administratif. Ce statut lui confère une certaine autonomie administrative et financière pour la réalisation de sa mission. Cette indépendance en termes de mise en œuvre des moyens qui lui sont alloués ne signifie pas une indépendance vis-à-vis du gouvernement qui fixe le cadre et les objectifs que doit poursuivre l'ANR au travers de la définition de la stratégie nationale de recherche.

2) Les Organismes Publics de Recherche

a) Définition

Les Organismes Publics de Recherche (OPR) sont les établissements assurant les activités de recherche. Ils fédèrent les moyens humains, matériels et financiers dont cette activité a besoin.

Il existe trois types d'établissements publics, les établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST), les établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel

(EPSCP) et les établissements publics à caractère industriel et commercial (EPIC). Cette division de la recherche en différents OPR est importante dans la gouvernance et l'orientation de l'effort public de recherche. Les OPR sont les employeurs d'une grande partie des chercheurs, il s'agit d'une spécificité française, dans les autres pays on retrouve généralement des agences de financement de la recherche (comme l'ANR en France) laissant la gestion des ressources humaines aux structures de plus petite taille. Les OPR prenant les décisions d'orientation indépendamment les uns des autres, peuvent coexister des visions et donc des organisations différentes, d'un OPR à un autre, Dans la pratique la recherche est effectuée dans des structures administratives, les laboratoires, les unités de recherche et les équipes de recherche (la nomenclature associée à chacun de ces niveaux dépend de l'OPR). Ces structures sont organisées par contractualisation avec leurs tutelles. Les contrats peuvent associer une unité à un ou plusieurs OPR, les unités mixtes (contractualisées avec plusieurs OPR) sont les plus répandues.

L'organisation de la recherche d'un point de vue du chercheur est conditionnée par le fonctionnement de la structure qui l'emploie (et exerce donc une relation de subordination) et de celle(s) qui lui alloue(nt) des moyens (financiers ou matériels) pour mettre en œuvre ses recherches. L'organisation de ces structures a donc un impact direct sur la recherche qui est réalisée et le devenir ensuite des connaissances créées.

b) Structures des OPR

Les établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST) :

Les EPST sont des personnes morales de droit public, indépendantes administrativement et financièrement. Ils constituent une catégorie particulière d'établissements publics administratifs spécifiques dédiés à la recherche. Ils sont au nombre de neuf, le centre national de la recherche scientifique (CNRS) à vocation pluridisciplinaires, et huit à caractère thématique, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national de la recherche agronomique (Inra), l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria), le centre national

du machinisme agricole, du génie rural, des eaux et forêts (Cemagref), l'Institut national d'études démographiques (Ined), l'Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité (Inrets), l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et le Laboratoire central des ponts et chaussées (LCPC).

Le CNRS fut créé à l'automne 1939 afin de permettre une meilleure coordination entre les laboratoires dans un pays qui se préparait à la guerre. Le regroupement d'un organisme de moyen (la Caisse nationale de la recherche scientifique) et d'un opérateur de recherche (Office national de la recherche scientifique) traduit pour la première fois une centralisation du système de recherche et un repositionnement de la recherche au sein de la société. La tutelle de ce nouvel organisme est celle du ministère de l'éducation nationale (en charge à l'époque de l'enseignement supérieur). La création du CNRS a permis d'orienter les efforts vers une recherche très dirigée vers des considérations de sciences appliquées, mais aussi fondamentales orientées par un effort de mobilisation collective en temps de guerre. Cependant au lendemain de la guerre cette double vocation ne sera pas pérennisée dans le temps, les professeurs universitaires estimant qu'« il est temps de rendre sa primauté à la science pure mise sous le boisseau du fait des circonstances de la guerre »[43]. Les scientifiques travaillant dans des domaines très appliqués et avec de forts liens industriels ne seront pas intégrés, traduisant, pour longtemps une vue dichotomique de la recherche entre recherche fondamentale et appliquée ou à visée industrielle.

Dès ses débuts le CNRS a présenté des limites dans les domaines techniques et de collaboration industrielle car il était considéré comme un organisme de recherche *pure*, concentré sur l'accroissement des connaissances. Cela a conduit les autres ministères à développer leurs propres structures afin de posséder des effets de leviers dans la mise en place de leurs politiques propres d'interaction entre la recherche et leurs autres missions. La création de l'Institut national d'hygiène (INH, devenu Inserm) par le ministère de la santé en 1941 est un bon exemple de la volonté de se

doter de structures à la fois compétentes scientifiquement, mais intégrant une composante sociétale, ici de santé publique[44].

La création des ancêtres de ce que sont aujourd'hui les EPST s'est fait majoritairement dans les années 1940. La création de ce patchwork a permis en partie d'intégrer les composantes spécifiques non scientifiques de chacun des domaines. Il faut aussi noter que la vague de nationalisations qui a suivi la deuxième guerre mondiale a permis à l'Etat de fonder des pôles de R&D directement dans ses propres entreprises, permettant aux acteurs politiques de posséder, à l'époque, des leviers politiques sur les recherches appliquées *in situ*, qui n'existent plus aujourd'hui.

Aujourd'hui les EPST canalisent une grande part de l'effort de recherche. Leur structure n'est pas uniforme et leur modes de gouvernances leur est propre. Cependant certains principes restent proche d'un EPST à l'autre.

Les établissements publics à caractère scientifique culturel et professionnel (EPSCP)

Les EPSCP regroupent les universités et grandes écoles. Ils furent créés sous la forme d'EPSC par la loi d'orientation de l'enseignement supérieur du 12 novembre 1968. Les grands principes mis en œuvre par cette loi sont l'autonomie, la participation et la pluridisciplinarité (traduite par la transition des facultés aux universités). En 1984 grâce à la loi dite Savary les grandes écoles sont réintégrées aux EPSCP et les universités réorganisées pour une meilleure ouverture sur le monde extérieur. A la différence des EPST, les EPSCP ne sont pas des structures dédiées à la recherche, mais des structures qui assurent une fonction mixte de recherche et de formation au sein de l'enseignement supérieur. Ce ne sont pas les seuls organismes à faire de la formation supérieure et de la recherche (de nombreux doctorants sont dans les EPST ou les EPIC, par exemple), mais ils en sont l'acteur majeur et l'organisation de la formation et du système de formation leur échoit. Les EPSCP sont au nombre de 137.

Les établissements Public et Administratif (EPA) au nombre de 96 complètent le dispositif d'un point de vue formation, mais ne possède pas de missions de recherches et ne seront donc pas abordés ici.

Les EPSCP sont pour la plupart une entité définie sur des critères géographiques (il existe des exceptions telles le « groupe INP » qui réunit des écoles d'ingénieurs de 4 villes à travers la France) sur une base thématique. Cela les différencie des autres OPR qui sont souvent nationaux. Les EPSCP agrègent différentes composantes : des départements et laboratoires, des centres de recherche, des écoles, des instituts (ex : les IUT) et des unités de formation et de recherche (UFR).

La loi relative aux Libertés et Responsabilités des Universités (loi LRU) a donné des compétences élargies aux universités et structures associées. Cette loi vise à changer la gouvernance dans le but de renforcer les partenariats avec l'Etat (ce qui revient à diminuer le pouvoir de gouvernance interne en augmentant le champ d'influence de l'Etat), mais aussi de faciliter les échanges avec le monde économique. Les universités autonomes sont responsables de la gestion de leur masse salariale, de leur budget et de leur stratégie scientifique et pédagogique. Elles ont acquis la maîtrise de leurs recrutements et peuvent moduler les rémunérations. Les universités sont rendues plus autonomes sauf pour ce qui est de leur financement. Leurs ressources dépendent de financements extérieurs, issus principalement du budget de l'Etat. Une part faible du fonctionnement est couverte par les ressources propres (frais d'inscription des étudiants et contrats de collaboration, principalement). A la différence des grandes universités américaines ou anglaises qui ont la capacité de s'autofinancer, le système français ne permet à aucune université française d'envisager de devenir indépendante financièrement.

Les établissements publics à caractère industriel et commercial (EPIC) :

Les EPIC sont des personnes morales de droit public ayant pour but la gestion d'une activité de service public pour faire face à un besoin qui pourrait être assuré par une entreprise industrielle ou

commerciale, mais qui ne peut pas être correctement effectué par une entreprise privée soumise à la concurrence.

Il existe de nombreux EPIC dans des domaines variés. Seul le commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) et le centre national d'études spatiales (CNES) jouent un rôle systémique dans la recherche. Le CNES n'est qu'un acteur mineur de la recherche en santé, mais le CEA est un acteur de pointe dans certains domaines de la santé ; les recherches dans les sciences de la vie couplées à une recherche industrielle en font un acteur important de la recherche en santé.

De par leur rôle à se substituer à une entreprise privée et donc la diversité d'organisation qui en découle, les EPICs ne possèdent pas de cadre d'organisation strict et sont organisés au cas par cas par le législateur.

3 Les acteurs para-étatiques

a) Les collectivités territoriales

Les collectivités territoriales jouent un rôle de plus en plus important dans la mise en œuvre de l'effort public de recherche[45]. Les politiques de décentralisation ou de délégation des compétences ont donné des moyens de plus en plus étendus aux acteurs locaux. Si ce phénomène a peu touché la recherche, qui reste structurée autour d'acteur d'envergure nationale, la mise en place de la politique de recherche requiert la mobilisation de ressources dont la gestion est de plus en plus dévolue aux collectivités territoriales. Comme nous l'aborderons plus en détail dans la partie consacrée à la valorisation, la création de pôles thématiques dédiés et très spécialisés, souvent regroupés géographiquement (district technologique) est l'une des tendances fortes actuelles. Les moyens plus conséquents des collectivités et la spécialisation thématique sur une base géographique rendent nécessaire l'association des collectivités territoriales aux nouveaux projets de recherche.

Les communes ou intercommunalités qui accueillent (ou souhaitent accueillir) sur leur territoire les centres de recherches jouent un rôle pour permettre la mise en œuvre de certains projets. Ce sont des acteurs indispensables, mais rarement le moteur initial de la mise en place d'un projet. Ils

peuvent cependant avoir un impact en mobilisant leurs ressources (considérables dans le cas des grands centres urbains) pour créer un contexte favorable par exemple en adoptant une politique d'urbanisme favorisant l'implantation de centres de recherche ou l'organisation régulière de conférences thématiques permettant de donner plus de visibilité aux projets.

Les départements ne jouent pas de rôle majeur dans la recherche publique,

Les missions déléguées aux régions sont de plus en plus étendues. Elles sont devenues par leur taille des acteurs systémiques de la mise en œuvre des politiques publiques. Historiquement (jusqu'au début des années 90) leur champ d'action principal était la formation. La place de plus en plus importante dévolue à l'innovation dans les théories de la croissance les a conduites à intégrer l'innovation et le transfert de technologie dans l'élaboration d'une politique régionale de développement économique. La création de champs d'actions concertées en formation et dans le domaine du transfert de technologie a entraîné l'implication de plus en plus forte des régions dans la coordination de la recherche au niveau régional. Leur pouvoir d'orientation provient majoritairement de leur capacité à financer ou co-financer des grands projets. Si les régions n'ont pas vocation à exercer de tutelle sur les activités de recherche, leurs objectifs en matière de financement de la recherche font l'objet d'une contractualisation avec l'Etat au travers du contrat de plan Etat-région¹⁴. Cependant ces deux acteurs n'ont pas nécessairement les mêmes objectifs. L'Etat est en charge d'une vision globale incluant la création de savoirs comme cœur de la recherche alors que les régions ont des objectifs situés principalement dans le champ du développement économique et n'intègrent la création de savoirs que comme un objectif indirect.

b) L'union européenne

Lors de sa création, les traités communautaires n'avaient pas prévu de véritable politique commune en matière de recherche. La fédération de chercheurs autour de programmes communautaires a conduit à l'émergence du premier programme cadre pour la recherche en 1984 et à une délégation de compétences en recherche en 1986. La recherche et l'innovation sont au cœur des objectifs

¹⁴ Ce contrat permet également d'orienter chaque région en vue d'obtenir des spécialisations régionales.

actuel de l'union européenne, notamment traduits dans la « stratégie 2020 » [46], qui en fait le levier majeur pour atteindre son objectif économique de « retrouver une croissance intelligente, durable et inclusive ».

L'union européenne finance sur ses fonds propres un grand nombre de programmes de recherche, le plus souvent au travers d'appels à projets sur une thématique précise. Le programme spatial européen est un cas particulier car son financement est automatique. L'union européenne exerce aussi une influence dans la politique de recherche au travers d'engagements pris par chacun des Etats envers la communauté sur son budget. Les Etats s'étaient engagés [47] à porter l'effort intérieur de recherche et développement (incluant la recherche publique et privée) de l'Union à 3 % du PIB (au travers d'objectifs différents pour chaque pays). Si cet effort a été décalé dans le temps par rapport au calendrier initial, il reste l'objectif, que vise le gouvernement français. Les autres engagements majeurs (mais qui ne concernent que les membres de l'union économique et monétaire) qui influent sur le budget de la recherche sont les règles de convergence et de stabilité budgétaire qui limitent le déficit public à 3 % du PIB. Dans un cadre de difficultés budgétaires, la préservation du budget alloué à la recherche et l'engagement de réduction des dépenses publiques se retrouvent en confrontation.

B Système français de valorisation

La valorisation des résultats de la recherche est un concept qui est apparu progressivement avec l'augmentation de la part technologique de nos sociétés. Longtemps les travaux de recherches étaient financés à titre privé et donc souvent développés dans un but économique direct. Pasteur s'est par exemple intéressé à la microbiologie pour résoudre des problèmes de fermentation dans l'industrie sucrière qui finançait ses recherches. L'idée d'utiliser les scientifiques et leurs inventions à des fins collectives date de la Révolution française et de la présence de Carnot au sein du Comité de salut public de la Convention mais l'apparition d'un système spécifiquement dédié est récente.

1) Définition

Le concept de valorisation n'est pas un concept strict, mais fortement polysémique. Ainsi selon les cadres dans lesquels les acteurs agissent leur définition du terme valorisation ne reprendra pas les mêmes idées et donc par conséquent les attendus et les critères d'appréciation seront différents. Cela a un fort impact sur la relation entre les chercheurs, les recherches et l'action de valorisation.

Le terme d'activités de valorisation apparaît en 1967 dans les politiques de l'État et est érigé en valeur cardinale dès 1982 avec les assises de la recherche, mais aucune définition précise n'est alors établie de ce concept. Le Conseil national d'évaluation de la recherche définit la valorisation en 1994 comme : « *L'accroissement des connaissances en vue de les rendre marchandes* ». Cette définition est assez restrictive et, dans son rapport de 1997, la Cour des comptes donne une nouvelle définition qui crée un cadre beaucoup plus large à l'activité de valorisation. « *La valorisation inclut les activités traditionnelles de transfert mais aussi, plus largement, l'ensemble des activités qui mettent en relation le monde de la recherche académique et la sphère économique.* ». Cette définition inclut donc une part non marchande, au moins indirectement, dans les activités de valorisation.

Si cette définition limite le champ d'activité à la sphère économique il n'existe plus forcément de lien direct entre l'activité de valorisation et l'activité marchande. Cette appréciation fut précisée dans un rapport de la Cour des comptes sur la valorisation en 2007, qui définit les modes de mise en relation. *La valorisation est «l'ensemble des relations entre la recherche publique et le monde économique : recherche en partenariat entre laboratoires publics et entreprises ; valorisation de la propriété intellectuelle ; création d'entreprises issues de laboratoires publics ; mobilité des chercheurs entre les secteurs publics et privés ».*

Enfin, la loi du 23 juillet 2013 modifie l'article L123-5 du code de l'éducation qui définit les missions de l'enseignement supérieur et permet au législateur de repreciser sa vision de la valorisation. Le nouvel article commence désormais ainsi : *« Le service public de l'enseignement supérieur s'attache à développer et à valoriser, dans toutes les disciplines et, notamment, les sciences humaines et sociales, la recherche fondamentale, la recherche appliquée et la technologie. Il soutient la valorisation des résultats de la recherche au service de la société ».*

La valorisation de la recherche est donc désormais explicitement, d'abord au service de la société. Cette définition accorde donc un champ d'action extrêmement étendu à l'activité de valorisation en l'intégrant au cadre général de la société et précise des modes de collaborations. Cela intègre, à la valorisation, des missions que les établissements avaient déjà comme la formation ou la diffusion de la recherche. Les mêmes modes de collaborations apparaissent dans le code de la recherche, mais celui-ci ne définit pas de mission sociétale globale. Cependant le caractère de plus en plus collectif (entre les EPR et les établissements d'enseignement supérieur) des outils de valorisation montre que le même but est poursuivi.

En parallèle à l'émergence d'une définition des activités de valorisation par l'Etat, des définitions ont émergé dans d'autres sphères, reprenant d'autres conceptions dans d'autres champs d'analyse. D'un point de vue sociétal la valorisation de la recherche peut alors s'entendre comme la mise en valeur du savoir créé par un ensemble de démarches ayant pour but d'augmenter la valeur des

résultats de la recherche. La valorisation ne se résume pas uniquement à l'exploitation commerciale des résultats de la recherche : elle s'appuie également sur le déploiement et l'échange des connaissances dans tous les domaines du savoir.

Cette définition permet d'accorder une place beaucoup plus importante dans la valorisation à l'apport scientifique des travaux de recherche. La collaboration *passive* au travers des publications entre les équipes de recherche à un niveau international apparaît alors comme une voie directe de valorisation de l'effort de recherche. Cette définition est souvent associée à un certain tropisme pour l'aspect scientifique, là où une définition plus tournée vers l'intégration finale d'une technologie dans l'économie est plus souvent utilisée dans des analyses à finalités économiques.

On distinguera finalement la part directe de la valorisation, qui est financière ou de type commercial, et la part indirecte de la valorisation qui elle est sociale ou sociétale. Ces deux types de valorisation ne s'opposent pas et sont deux champs d'analyse fortement interpénétrés. Dans un contexte où l'innovation est de plus en plus vue comme une opportunité économique pour les acteurs de l'Etat impliqués dans l'économie (gouvernement, régions, parlement), l'importance accordée au caractère commercial va augmenter au détriment de l'aspect sociétal. Cela a aussi un impact direct sur les études que confie l'Etat à divers autorités dans le domaine, la plupart des rapports devant répondre majoritairement à des questions d'ordre économique.

2) structures de valorisation

A leur création les universités et les EPR n'avaient pas la valorisation de la recherche dans leurs missions. La structuration d'un environnement destiné à la valorisation est apparue progressivement depuis les années soixante, peu de temps après la structuration des organismes de recherche, mais s'est accélérée ces 15 dernières années. Dans ce but des structures intermédiaires dédiées ont émergé progressivement.

a) Les systèmes antérieur au Plan d'Investissements d'Avenir (PIA) [48]

ANVAR et OSEO

La création de l'Agence nationale de valorisation de la recherche (ANVAR) en 1967 marque le début de la création du système français de valorisation et de transfert de technologie. Cette agence est chargée du transfert vers l'industrie des résultats des grands laboratoires publics. Cette activité est à l'époque beaucoup moins développée qu'elle ne l'est aujourd'hui. L'intervention de l'état était alors concentrée sur la cession économique de brevets et licences et la recherche de fonds. Les missions confiées à l'ANVAR se sont précisées, et elle est devenue le gestionnaire de l'aide à l'innovation au sein des entreprises en 1979, sous la forme d'une société de nature bancaire.

Fusionnée avec d'autres organismes de financement et de facilitation de crédits elle est devenue OSEO, puis a été partie prenante de la création de la BPIFrance où elle a été regroupée avec les autres mécanismes existant d'octroi de crédits pour opérer les aides à l'investissement du FSI (fonds de soutien à l'innovation ou ex-grand emprunt) et des filiales de la caisse des dépôts (CDC, ex-FSI région). Cette banque a pour objet le soutien aux TPE, PME et ETI innovantes et est dédiée à l'investissement (investissements en fonds propres et quasi-fonds propres) et l'octroi de financements (par le financement de l'innovation, le cofinancement bancaire et la garantie de prêts).

Les structures de transfert

Si le CEA a très tôt créé sa structure de valorisation (CEATech en 1967) du fait de son statut d'organisme industriel, l'initiation d'une politique dédiée à la valorisation de la recherche dotée de moyens significatifs apparaît avec les lois d'orientation de la recherche de 1982 et 1984. Les assises de la recherche de 1982 ont mis en lumière le problème de la valorisation des résultats de la recherche publique.

Afin d'augmenter la proportion d'innovation, il est apparu nécessaire de créer des structures intermédiaires assurant des fonctions de soutien dédiées. Cela reprend le concept de *Technology Transfer Office (TTO)* développé pour la première fois aux Etats-unis en 1980. Progressivement la

plupart des organismes nationaux se sont pourvus d'une structure dédiée à la valorisation. On citera FIST SA filiale privée du CNRS qui apparaîtra en 1992 (devenue CNRS Innovation en 2017) ou Inserm transfert créé en 2000.

Une généralisation des systèmes

La loi du 12 juillet 1999 sur l'innovation marque un tournant avec une généralisation des structures de valorisation. La structuration d'organismes dédiés a permis une professionnalisation des personnels et la définition de nouveaux métiers. Le processus de valorisation a rassemblé des compétences de plus en plus complexes et variées, permettant le transfert d'un nombre toujours croissant de projets. Au-delà de la création de ces structures internes des mesures d'incitation à destination des chercheurs ont été prises. L'intégration des brevets déposés et des résultats de transfert dans les évaluations individuelles et collectives au même titre que les publications a permis (au moins en théorie) de ne pas défavoriser l'avancement de carrière des chercheurs voulant s'orienter dans un processus de valorisation au détriment du temps qu'ils allouent à la recherche fondamentale. De plus les chercheurs ont été autorisés à participer aux créations d'entreprises issues de leurs recherches en parallèle de leurs activités.

Par la suite, un certain nombre d'universités se sont dotées de filiales privées de transfert. L'Université Joseph Fourier (aujourd'hui UGA) a par exemple fondé sa filiale de valorisation, Floralis, dès 2004. La multiplicité des structures et leur diversité de fonctionnement ne les empêchaient pas d'assumer des fonctions proches qui regroupaient le plus souvent : une capacité de détection des projets innovants, le conseil dans la définition d'une stratégie, la formalisation du projet et d'une propriété intellectuelle, un travail de prospection des partenaires ou clients et de la gestion de contrats.

Les limites d'un système dispersé

Les unités de recherche sont principalement des unités mixtes. Les travaux issus d'un laboratoire sont souvent engendrés par des chercheurs ne possédant pas la même ou les mêmes tutelles. En l'absence de contrat cadre entre plusieurs tutelles sur le devenir de la recherche, les chercheurs pouvaient mettre en concurrence pour la gestion de leur projet les offices de valorisation de leurs différentes tutelles qui ne leur offraient pas nécessairement les mêmes conditions (par exemple pas les mêmes taux de frais de gestion). Cependant, les tutelles gardaient un droit de regard sur l'ensemble de la PI valorisée et étaient appelées à financer à hauteur de leur part les coûts induits par le maintien de celle-ci. Cela engendrait une multiplication des démarches administrative[49]s et ralentissait les projets. De plus la mutation permanente des acteurs entraînait une faible lisibilité du système pour les acteurs extérieurs notamment les entreprises.

La loi de programme n° 2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche vise à une rationalisation collective des dispositifs dispersés au sein de nombreux acteurs dans la recherche. Outre la création du Fonds unique interministériel (FUI) et de l'agence nationale de la recherche (ANR) des moyens mutualisés de transfert de technologie et de valorisation sont créés au travers d'appel à projet.

De cette initiative sont nés quatorze dispositifs mutualisés de transfert de technologies (DMTT) dont la moitié est devenue une structure de valorisation d'un pôle de recherche et d'enseignement supérieur (PRES). Inspirées des « proofs-centers » américains, ces structures avaient pour but de fédérer et coordonner à un niveau local le transfert de technologie, mais agissaient en complément ou en concurrence des acteurs internes aux OPR. Il faut noter que cette loi est l'occasion de l'introduction d'une notion d'utilité des résultats de recherche pour le territoire domestique (concept inventé par les Etats-Unis dans le Bayh Dole act¹⁵).

15 Le Bayh Dole Act est une loi américaine sur les brevets promulguée en 1980.

b) Les structures issues du PIA [50][51][52]

La commission investissements d'avenir

Le rapport de la commission investissements d'avenir priorités stratégiques d'investissement et emprunt national rendu en 2009 marque une vraie rupture dans le système de valorisation. Dans une période de ralentissement économique et dans un contexte de politique de réduction des dépenses publiques, l'Etat a souhaité maintenir un niveau de dépenses d'investissement élevé dans des secteurs clés au travers d'un grand emprunt et du soutien des organismes de participation de l'Etat. La commission était chargée d'identifier les meilleures opportunités économiques d'utilisation de ce fonds. La commission considère l'innovation comme l'axe majeur d'amélioration des perspectives économiques. Elle identifie 7 axes stratégiques d'investissement dont les 3 premiers concernent directement la valorisation dans le domaine de la santé.

Elle dresse un bilan contrasté de la recherche publique française, louant d'un côté l'excellence des recherches, mais s'inquiétant de l'autre de la faible visibilité des organismes français de recherche et de leurs performances décevantes dans les classements internationaux. Dans un contexte de compétition internationale entre les organismes la commission préconise des regroupements d'établissements jugés de taille insuffisante pour paraître en bonne position dans ces classements.

La commission identifie également un certain nombre de faiblesses du système de valorisation de la recherche publique jugée moins efficace que dans les autres pays leaders en termes de recherche.

Selon ce rapport ces faiblesses entravent l'efficacité des pôles de compétitivité, initiés en 2005, qui au travers d'une législation dédiée devaient permettre de réunir géographiquement des instituts de recherche, de formation et des industriels innovants afin d'encourager les collaborations. On retrouve ici l'idée de développer des clusters technologiques, rassemblement géographique des forces dans un domaine donné, dont nous avons donné l'importance dans la première partie.

La création progressive et généralisée de structures dédiées par les opérateurs de recherche a entraîné l'apparition d'un patchwork d'organismes dont les missions et les modes de fonctionnement varient d'un opérateur à l'autre. Le système de valorisation de la recherche publique

est alors une addition de cas particuliers. L'éclatement des compétences nécessaires tout au long de la chaîne de création de valeur et l'impossibilité pour la plupart des structures d'atteindre une masse critique nécessaire au recrutement de personnels spécialisés et à l'accompagnement de long terme sont alors soulignés.

Certains laboratoires signent des accords cadre pour flécher chaque partie des résultats de leur recherche vers l'opérateur valorisation de tel ou tel gestionnaire. Cependant aucun mode de gouvernance de référence n'émerge et les accords pouvant se conclure entre laboratoires, entre plusieurs tutelles, entre tutelles et laboratoire et être soumis à des particularités (fléchage par thématique, par répartition préalable des projets ou autres). De ce fait, le système est à la fois difficilement compréhensible et extrêmement compliqué administrativement pour les chercheurs.

L'existence d'une concurrence administrative entre les potentiels gestionnaires rétribués par un taux de frais de gestion a entraîné une limitation des moyens alloués à ces structures. En effet, afin d'attirer plus de projets, ce qui est souvent un de leurs indicateurs de performance, les structures pouvaient être tentées de limiter leurs frais de gestion alors qu'il s'agissait bien souvent d'une source majeure de financement. Pour des chercheurs, et dans une période où la recherche de financements est devenue complexe, le choix pouvait être guidé par les frais de gestions plus que par une différence souvent peu lisible sur les services ou l'expérience qu'offraient chaque structure.

Les structures créées ne sont pas *a priori* conçues comme complémentaires. Chacun a créé sa structure pour répondre à ses besoins, mais sans prise en compte obligatoire des besoins des autres opérateurs. Dans la pratique la plupart des organismes présents à un niveau local collaboraient déjà entre eux, mais la superposition de leurs missions et leur périmètre entraînaient une longue phase complexe de sédimentation afin de trouver des articulations efficaces entre eux.

La transformation radicale du PIA

Le plan d'investissement d'avenir (PIA1) correspond à la volonté d'induire une réforme de rupture de la recherche et de l'innovation publiques et privées en France. Il est doté de ressources

conséquentes, d'un montant global d'environ trois milliards d'euros sur dix ans. Il s'attache à réformer les méthodes de valorisation publique, mais aussi à stimuler en parallèle la recherche sur fonds privés. La volonté est de favoriser le développement des innovations en proposant des dispositifs, tout au long de la chaîne de création de valeur, bénéficiant à la fois aux organismes publics et aux entreprises privées. Les grandes orientations de ce plan sont la rationalisation et la concentration des organismes de valorisation, la concentration des financements sur des projets qualifiés d'excellence ou de pointe. En parallèle l'Etat participe à l'extension des moyens de financement des projets innovants jusque dans la sphère économique marchande par des incitations fiscales et des garanties de crédits.

Le PIA a créé *ex-nihilo* de nouvelles structures. Dans la plupart des cas ces structures ne remplacent pas les structures existantes, mais viennent s'y superposer.

Ainsi il définit un nouveau type de structures les Instituts de Recherche Technologique (IRT) qui sont au nombre de huit. Ces nouvelles structure sont des pôles de compétitivité labellisés IRT. Ces structures mixtes regroupent des acteurs publics et privés. Si des laboratoires "mixtes" public-privé existaient déjà, ils résulteraient d'accord bilatéraux entre une entreprise privée et un (ou plusieurs) organisme(s) public(s). Les IRT, eux, représentent une association de plusieurs partenaires industriels avec plusieurs partenaires académiques. La volonté est d'associer les industriels d'un secteur et les instituts de recherche dans un but prioritaire de structuration des filières. La mission des IRT est principalement orientée vers la recherche fondamentale, mais avec une vision d'association de long terme entre recherche fondamentale et exploitation industrielle.

Le PIA a créé aussi les consortiums de valorisation thématique (CVT) qui sont des structures de conseil. Il existe cinq CVT :

- AVIESAN (sciences de la vie et de la santé)
- ANCRE (domaine de l'énergie)
- ATHENA (domaine des sciences humaines et sociales)

-ALLENVI (domaine de l'environnement)

-Valorisation Sud (Opérateur de valorisation pour transférer les recherches des laboratoires de recherche publique français, présentant un intérêt socio-économique sur les marchés des pays en développement).

Doté de cinquante millions d'euros prélevés sur le FNV leur rôle est d'apporter une expertise à forte valeur ajoutée aux structures de valorisation de site.

Les CVT ont été investis de cinq missions :

- Expertise,
- Conseil et assistance auprès des Sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT), d'établissements et organismes de recherche en matière de stratégie de valorisation,
- Montée en compétence des personnels de la valorisation,
- Analyses croisées de portefeuilles de PI des membres répondant à des besoins de marchés,
- Veille technologique et commerciale à l'international.

Apparition de filiales dédiées, des DMTT aux SATT

L'acte central de la réforme PIA est l'instauration des sociétés d'accélération du transfert de technologies. Au nombre de quatorze elles remplacent les DMTT tout en assurant un panel plus large de missions. Ces structures sont des filiales de droit privé et ont été créées pour répondre à un constat d'un financement insuffisant de la maturation et de la preuve de concept. A l'exception de domaines particuliers comme l'aéronautique ou la défense, la recherche française peinait à trouver des investisseurs dotés de moyens importants ou spécialisés dans le transfert de technologie. Selon un certain nombre de rapports beaucoup de projets n'échouaient pas pour des contraintes techniques, mais car ils n'arrivaient pas à un stade assez avancé pour susciter l'intérêt des entreprises.

Souvent qualifiée de « vallée de la mort » dans le financement de l'innovation, la transition des financements publics des premières étapes de développements vers un financement privé pour les dernières est l'une des plus grandes difficultés à surmonter.

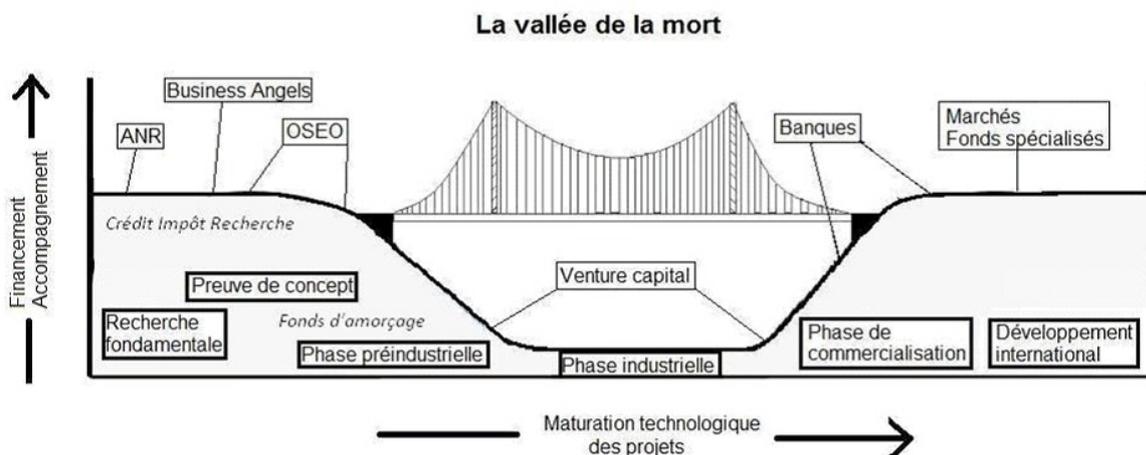


Figure 12: Représentation de la vallée de la mort dans le financement des projets innovants (Source : rapport de l'office parlementaire des choix scientifiques et technologiques sur « l'innovation à l'épreuve des peurs et des risques »)

Le système français semblait touché par le double handicap d'une recherche publique dénuée de moyens solides pour faire avancer les projets jusqu'au plus près de la sphère économique, et d'une faiblesse dans le financement privé de projets innovants due au très faible nombre de fonds de capital risque exerçant sur notre territoire. Les transferts dans le domaine pharmaceutique entre la recherche publique et les entreprises pharmaceutiques (qui abritaient en interne un gros effort de recherche fondamentale) étaient un événement rare.

Contrairement aux DMTT qui étaient des acteurs locaux, les SATT doivent couvrir tout le territoire¹⁶. L'actionnariat de ces SATT regroupe les acteurs locaux et nationaux de la recherche au sein d'une structure de droit privé, mais entièrement détenue par des capitaux publics. Le CNRS (actionnaire de l'ensemble des SATT), l'Inserm (actionnaire initialement de la moitié des SATT) et occasionnellement les autres OPR représentent avec les structures locales (universités,

¹⁶ A l'exception de l'outre-mer, de la Normandie et de quelques universités parisiennes

laboratoires...) les deux tiers de l'actionnariat des SATT. Le dernier tiers est détenu par l'Etat au travers de la caisse des dépôts et lui permet de garder un certain contrôle. Il faut noter que le CEA, opposé en partie à la création des SATT n'est devenu actionnaire de deux d'entre elles (Linksiium et Paris Saclay) qu'en échange d'un amendement des règles de fonctionnement.

Les SATT doivent être le trait d'union entre la recherche académique et les marchés économiques et elles doivent permettre d'initier, d'accélérer et de simplifier la démarche de valorisation. Représentant un dispositif nouveau, mais qui couvre l'ensemble du territoire elles ont vocation à devenir le guichet unique pour les chercheurs en termes de transfert de technologie et donc représenter le point d'entrée de l'ensemble des projets de transfert. Les SATT sont donc devenues les acteurs centraux de la transition du laboratoire vers le processus de transfert et sont impliquées tout au long de la chaîne de création de valeur. Elles remplissent de nombreuses missions :

- Identification des projets innovants à valeur ajoutée et positionnement par rapport à la concurrence et aux besoins du marché ;
- Protection des résultats de recherche par le dépôt et l'entretien de titres de propriété intellectuelle et industrielle ;
- Mise en place et gestion des projets de maturation validés;
- Commercialisation jusqu'au transfert au monde économique sous forme de *licensing* et de création de *start-up*;
- Certaines SATT ont une deuxième activité consacrée à la prestation de services auprès des unités de recherches de leurs actionnaires, prestations dont le périmètre est différent selon les régions;
- Gestion, dans le cadre de prestations de services, des portefeuilles de droits de propriété intellectuelle ;
- Activités d'appui à la négociation de contrats relatifs à des projets de recherche avec les entreprises ;
- Actions de sensibilisation des personnels et étudiants à l'innovation, au transfert et à la propriété intellectuelle ;
- Promotion et cartographie de l'offre de recherche et détection de partenaires
- Actions de veille, d'études et de cartographie des thématiques de recherche, des marchés (besoins, acteurs, réglementations...), de la propriété intellectuelle ;

- Gestion des contrats de recherche partenariale, financement et accompagnement de l'incubation d'entreprises innovantes.

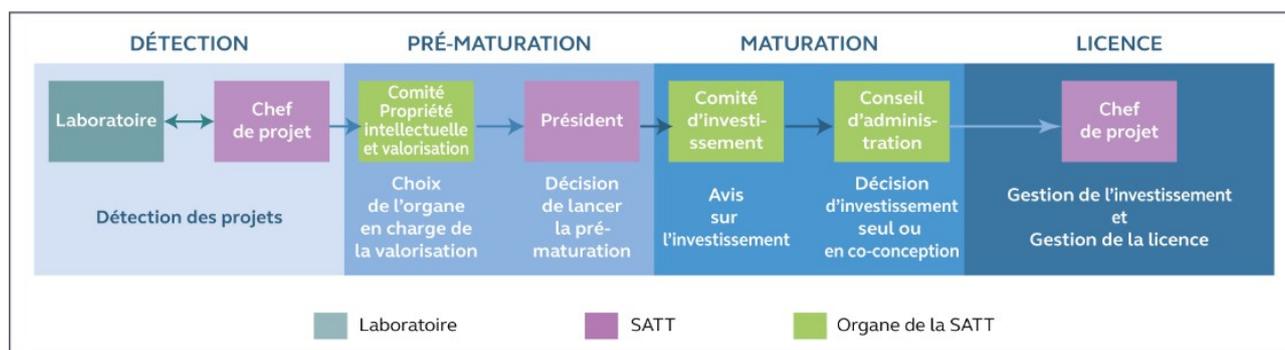


Figure 13: Cycle de valorisation (source réseau SATT consulté le 27/12/2017)

La SATT Linksium (Grenoble Alpes) présente un *business model* unique. Elle est organisée comme un incubateur avec la possibilité de prises de participation dans les *startup*, tout en laissant la gestion de la PI aux établissements d'origine¹⁷. La particularité ici est de faire rentrer dans son portefeuille des projets déjà initiés et non au stade des déclarations d'invention.

Le président et le conseil d'administration de chaque SATT possèdent un haut degré de liberté dans la définition de la stratégie et la gestion de la structure, leurs fonctions s'inspirant de la gouvernance dans les entreprises privées. Il sont assistés dans le choix des projets par un comité des investissements. Ce comité émet un avis (qui est le plus souvent suivi) sur le potentiel commercial des projets soumis par les laboratoires et est composé majoritairement de personnes issues du secteur privé. La décision de confier le choix des projets à mettre en portefeuille à des personnes possédant une expérience dans le domaine de l'entreprise permet de mieux intégrer *a priori* les contraintes économiques. Dans la plupart des SATT un comité de propriété intellectuelle et de valorisation (CPIV) a été créé afin de mieux optimiser la répartition des projets entre les structures préexistantes et les SATT.

¹⁷ Rencontre avec madame Panel

Les premiers bilans des SATT

L'existence de tutelles multiples pouvant assurer des missions de transfert dans leur propre structure dédiée rendait peu lisible le système antérieur. Dans cette optique la création d'un guichet unique au travers de l'implantation des SATT sur tout le territoire représentait une grande avancée. Le refus du CEA de signer des conventions comportant une automaticité du fléchage des projets de valorisation vers la SATT et la non suppression des structures préexistantes de valorisation a créé des superpositions de missions entre les anciennes structure et les SATT. Cela a compliqué la signature des conventions locales entre organismes de recherche et SATT.

Il semble qu'un certain nombre d'OPR partagent désormais un point de vue commun, ils considèrent les SATT comme le partenaire majeur du transfert de technologie au niveau local tout en conservant des structures nationales internes qui effectuent des missions en partie redondantes. Des conventions au niveau local assurent la cohérence et le bon fonctionnement du système.

Le principal problème des SATT est de répondre à une exigence d'autofinancement à un horizon de dix ans après la création de la structure. De plus, les objectifs chiffrés étaient très ambitieux en déclarations d'inventions, brevets prioritaires et licences signés et n'ont que rarement été atteints. Les rapports les plus récents soulignent cependant que la montée en charge des SATT, bien que plus progressive qu'espérée, en fait des acteurs très efficaces du système de valorisation. L'objectif de rentabilité est aujourd'hui décalé dans le temps vers un horizon plus lointain, mais les SATT orientent leur politique vers un business model allant dans ce sens.

Cartographie du système français de valorisation

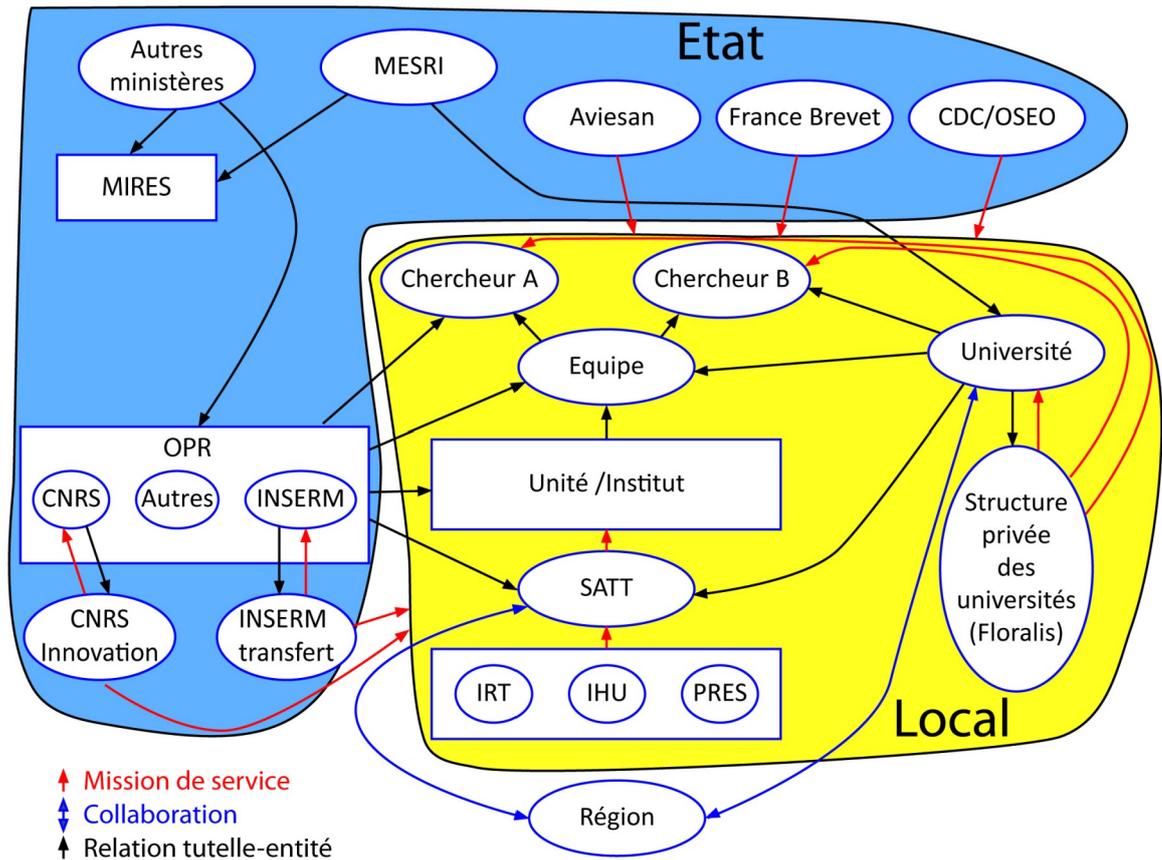


Figure 14: Schéma du système français de valorisation

3) Méthodes d'évaluation de la recherche

La mesure de l'innovation et des activités créatives se heurte à l'absence de mesures synthétiques englobant tous ses aspects. Devant l'impossibilité par exemple de créer une mesure d'un taux d'innovation ou d'un taux de progrès techniques, l'analyse doit s'orienter sur des mesures indirectes ou se limiter à des analyses purement qualitatives donc souvent considérées comme suggestives. L'effet d'une innovation sur son contexte économique et sociétal est compliqué à mesurer. A l'échelle d'un Etat il est presque impossible de pratiquer une évaluation objective intégrant l'ensemble des domaines et des acteurs. Cependant, depuis que l'innovation est devenu la cible de politiques dédiées son évaluation à un impact sur le fonctionnement de la recherche et le process de transfert.

Dans le domaine privé, l'analyse peut se faire pour chaque entreprise. Elle est souvent faite en termes de flux financiers qui permettent de bien évaluer l'objectif final de l'entreprise qui est de dégager des bénéfices. Même si cette mesure est imparfaite (comment évaluer précisément la part de l'innovation dans le chiffre d'affaire dû à un produit précis), elle permet une harmonisation en ramenant l'ensemble des valeurs étudiées à un étalon monnaie. Ce mécanisme qui permet une analyse retranscrivant fidèlement le niveau global est fortement conditionné par des hypothèses en ce qui concerne la part de chaque facteur.

Dans le cas où l'analyse en termes de flux financiers est peu pertinente le problème est contourné par une analyse non financière mais multi-dimensionnelle. En évaluant en parallèle des facteurs qui ne peuvent être mathématiquement combinés, on évalue des axes précis, on éclaire une partie de la problématique, mais la bascule sur une appréciation globale n'est plus aussi automatique.

Les nouvelles méthode de gouvernance des politiques publiques entraînent un besoin d'indicateurs « objectifs » de mesures de performance des activités de R&D financées par l'Etat. De nombreux indicateurs sont utilisés pour essayer de mesurer la recherche, l'innovation et la valorisation publiques. Parmi les indicateurs utilisés pour l'évaluation des structures de recherche on retrouve le

nombre de brevets, le nombre de publications et de citations et le nombre de prix reçus par les chercheurs ou les étudiants.

Dans le domaine de la valorisation, les indicateurs comprennent le nombre d'accords de licence ou leur volume en euros (pour les structures), mais également le nombre de recherches en partenariat avec les entreprises, en particulier du monde industriel.

Les indicateurs de performance impactent fortement l'activité publique de recherche et de valorisation et la place qui leur est accordée ne fait que grandir. Les évolutions de carrière et les financements attribués au moins en partie sur la base des indicateurs orientent le système par les pratiques qu'ils encouragent. Dans un contexte de contrainte budgétaire, cet effet se fait fortement ressentir et parfois la mesure devient le nouvel objectif. Or ces indicateurs ne peuvent être parfaits. Leur multiplication entraîne des complications administratives et une baisse de la lisibilité par les personnes évaluées, mais une trop grande simplification conduit souvent à abandonner une partie des missions confiées (car elles n'apparaissent pas dans les indicateurs ou sont peu valorisées). L'appétence du système étatique pour des données calculatoires pour évaluer la recherche a eu un impact sur l'évolution des pratiques des chercheurs.

III Le développement des projets pharmaceutiques

Le domaine de la santé est un pan particulier de la recherche par son côté très impactant socialement. La “bonne santé” est vue comme un droit fondamental, ce qui conduit les Etats à devoir maintenir en place un système qui permette le développement de l'ensemble des pistes thérapeutiques prometteuses. Contrairement à d'autres actions pour lesquelles l'Etat agit en fonction d'un rapport entre le coût de l'action et le profit pour la collectivité, dans le domaine de la santé l'abandon de projets pour raisons économiques est impensable quand il n'existe pas encore de solution thérapeutique.

Cette contrainte morale et sociétale est renforcée par l'apparition d'associations de patients, particulièrement autour de pathologies rares ou invalidantes et pour lesquelles les traitements actuels sont insatisfaisants. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant de constater que l'action de l'état s'exerce très fortement tout au long de la chaîne de création de valeur afin d'activer des leviers garantissant le maintien d'un flux élevé de projets dans les *pipe-line* des entreprises pharmaceutiques.

Au travers de financements directs ou d'allègements de charges spécifiques, l'état veille à permettre le développement du projet jusqu'à susciter l'intérêt d'acteurs privés, mais il assure aussi à l'autre bout de la chaîne la viabilité économique du produit valorisé. Cette spécificité morale est renforcée par la multiplication des outils de recherche à disposition des chercheurs, permettant de susciter de plus en plus souvent un espoir pour les patients sans pour autant qu'augmente le nombre de nouvelles stratégies thérapeutiques qui arrivent sur le marché chaque année.

Les résultats de la recherche forment la matière première de la valorisation. Nous avons vu que l'évaluation d'une activité aussi immatérielle et non standardisée que la recherche est

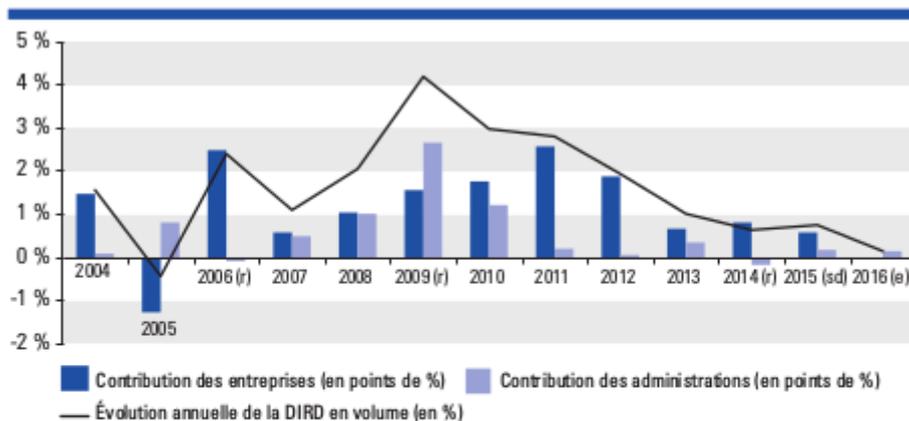
problématique. Cependant, certains paramètres permettent de mettre en perspective et de quantifier l'effort de recherche entrepris et l'investissement dans l'innovation associé. Cependant ces indicateurs sont principalement quantitatifs et ne permettent pas de discriminer la qualité des résultats de recherches.

A Dépenses dans l'innovation et résultats

1 Dépense en R&D

Face à l'avantage concurrentiel à copier les innovations plutôt que de les produire et la volonté de maintenir un haut niveau d'innovation au sein du marché commun, les Etats européens avaient acté, lors du sommet européen de Lisbonne en 2000, d'un objectif cible d'effort intérieur de recherche à 3 % du PIB. La dépense intérieure brute en recherche et développement est l'un des indicateurs les plus utilisés pour mesurer les moyens investis par un pays et correspond à la part dans le PIB de l'ensemble des dépenses de recherche et développement quelle que soit l'origine des fonds, publics ou privés. Maintenir des dépenses élevées dans la recherche et l'innovation, dans un contexte de contraction des dépenses publiques, est devenu de plus en plus compliqué.

En vue d'atteindre cet objectif fixé à 3 % du PIB, la France comptait sur le maintien des dépenses dans la recherche publique aux alentours de 1 % et l'augmentation des dépenses privées de R&D à 2 %. Ces dernières années la DIRD française s'est stabilisée aux alentours de 2,25 % soit juste en dessous de la moyenne des pays de l'OCDE (2,38 % en 2015)[53]. Les recherches effectuées dans le domaine public représentent 0,78 % du PIB soit une régression de plus de 25 % depuis 1990. Dans le même temps l'effort privé de recherche a peu augmenté et se situe à 1,45 % du PIB. Depuis 1990, la France a régressé de la 5^{ème} à la 8^{ème} place du classement des pays en termes d'efforts de recherche, et ceux-ci sont de plus en plus le fait des entreprises privées.



* La méthode de calcul de la contribution de la DIRDE aux fluctuations de la DIRD en points de pourcentage est la suivante : $\frac{[(DIRD \text{ année } N - DIRD \text{ année } N-1)]}{DIRD \text{ année } N-1} * 100$

(r) Ruptures de série

(sd) Données semi-définitives

(e) Estimation

Lecture : en 2015, la DIRD a progressé de 0,8% en volume. Cette évolution résulte de la hausse des dépenses de R&D des entreprises pour 0,6 point de pourcentage et de celles des administrations pour 0,2 point de pourcentage.

Champ : ensemble des entreprises et administrations localisées en France.

Source : MESRI-SIES et Insee

Figure 15: Evolution de l'effort de recherche publique et privée en France (2004-2016) (source ministère de l'éducation supérieur, rapport sur l'état de la recherche en France 2017)

Un certain

nombre d'indicateurs sont utilisés pour comparer la part de recherches des différents pays.

Pays	Dépenses intérieures brute RD ¹ (en % PIB)		Nombres de chercheurs ² pour 1 000 actifs		Part Chercheurs d'État ³ (en % du total)		Brevets triadiques ⁴ (nombre)	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Allemagne	2,92	2,94	9,00	9,19	13,92	13,50	451 979	445 471
France	2,27	2,25	10,12	NC	10,25	NC	252 804	257 839
Royaume-Uni	1,67	1,69	9,09	9,18	2,48	2,32	179 347	181 132
Union Européenne (28 pays)	1,96	1,94	8,05	8,14	11,20	10,98	1 351 092	1 359 949
Etats-Unis	2,74	2,74	9,14	NC	NC	NC	1 468 781	1 488 627
Chine	2,07	2,12	2,09	2,19	18,88	19,86	247 734	288 933
Japon	3,28	3,14	9,99	9,96	4,57	4,54	1 748 367	1 736 086

Sources

1. OCDE (2018), « Statistiques de la Recherche et du Développement : Dépense intérieure brute de R-D par secteur d'exécution et par secteurs bailleurs de fonds », *Statistiques de l'OCDE de la science et technologie et de la R-D* (base de données), <http://dx.doi.org/10.1787/data-00189-fr> (données extraites le 21 mai 2018).

2. OCDE (2018), Chercheurs (indicateur). doi: 10.1787/c9e27461-fr (Consulté le 02 juin 2018)

3. OCDE (2018), Chercheurs du secteur de l'État (indicateur). doi: 10.1787/52e02cbc-fr (Consulté le 02 juin 2018)

4. OCDE (2018), Familles de brevets triadiques (indicateur). doi: 10.1787/22efbe30-fr (Consulté le 02 juin 2018)

NC : non communiqué

Tableau : Comparaison internationale de l'activité de recherche

La France possède un taux de chercheurs plutôt élevé, supérieur à 10 équivalents temps plein pour 1000 actifs. Cependant ce constat est à tempérer par un certain effet d'aubaine lié aux dispositifs issus du plan d'investissement d'avenir qui encourage parfois à classer dans les activités de recherche des emplois peu intensifs en recherche. Ce phénomène se traduit par une augmentation des emplois de recherche dans les entreprises privées et la diminution de la part des chercheurs d'Etat qui reste cependant plus élevée que dans la plupart des pays de l'OCDE.

La qualité de la recherche publique française est parfois remise en question par les gouvernements successifs, mais de nombreuses études internationales attirent l'attention sur son sous-financement de plus en plus grand. Le financement de la recherche a aussi évolué de manière qualitative. Les dotations récurrentes ont longtemps été la source majeure de financement des projets de recherche publique. Si aujourd'hui la masse salariale est encore majoritairement financée de manière récurrente, les dépenses de fonctionnement sont de plus en plus allouées au travers d'appels à projet. Ce mode de financement permet à l'Etat et aux opérateurs de recherche d'orienter et de coordonner les efforts de recherche. Cependant il induit une certaine lourdeur administrative, demandant au chercheur de constituer de nombreux dossiers pour candidater à de nombreux appels à projets. Dans le cadre des financements sur projets, les opérateurs encouragent, voire imposent, que les recherches se fassent au moins en partie avec un industriel. Ces dispositifs doivent permettre d'entreprendre plus de recherches répondant à un besoin des entreprises. L'introduction croissante des préoccupations industrielles dans la définition des thématiques et des projets de recherche peut parfois se heurter à la tradition française de séparation forte entre recherche fondamentale et recherche appliquée. De nombreuses études pointent la difficulté pour les chercheurs français à obtenir des financements et soulignent que le temps qu'ils sont obligés de consacrer à cette activité entravent les performances de la recherche publique.

L'industrie pharmaceutique est le troisième secteur en terme de dépense intérieure de R&D privée[54]. Dépassée par l'aéronautique et toujours derrière le secteur automobile l'investissement de recherche dans le domaine pharmaceutique représente 9,5 % des dépenses privées intérieures brutes de recherche, c'est-à-dire 3 milliards d'euros (0,135 % du PIB). La dépense en recherche privée dans le domaine pharmaceutique est en baisse en France depuis 2008, ce qui est une exception parmi les secteurs intensifs en recherche.

2 Les résultats de la recherche biomédicale

a) Les brevets

L'effort entrepris pendant les années 2000 dans la recherche publique pour mieux protéger les résultats issus de ses travaux se traduit aujourd'hui par une très forte augmentation du nombre de brevets déposés. Longtemps perçu comme un frein dans la concrétisation des recherches effectuées, car il retarde la publication, le dépôt d'une demande de brevet est de mieux en mieux considéré. Si cela n'a pas suffi à maintenir la France au même rang au niveau international ceci est en grande partie la conséquence de l'apparition de nouveaux acteurs important et particulièrement asiatiques. A l'exception de la Chine ces pays ont une recherche très tournée vers l'informatique et les nouvelles technologies, domaines où le nombre de brevets déposés par euro investi en recherche est traditionnellement élevé.

La détention de brevets est vue par les entreprises et les organismes de recherche comme une vitrine et une justification d'un savoir-faire de pointe ce qui favorise cette inflation sans pour autant se traduire par une augmentation proportionnelle des brevets exploités. Le recours au brevet par des entreprises de taille plus petite et parfois construite autour d'une seule famille de brevet participe à cette augmentation et renforce la valeur du brevet comme indicateur économique.

Les entreprises pharmaceutiques n'apparaissent pas dans les premières places du classement de l'INPI des entreprises déposant le plus de demandes de brevets (pour l'année 2016 Sanofi est treizième, Sorin 36^{ème}, Aptar France et Biomérieux occupant à égalité la 42^{ème} place). Au niveau international, aucune big pharma n'intègre les cinquante premières places du classement effectué par l'organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI). Seule une entreprise de dispositifs médicaux arrive à figurer dans ce classement.

Pour des raisons économiques les entreprises pharmaceutiques rationalisent fortement leur portefeuille de brevets. Cela ne traduit pas un désintérêt pour cette forme de protection, mais la concentration des portefeuilles autour de brevets à très forte valeur ajoutée.

Parmi les déposants les plus actifs en France apparaissent les grandes institutions publiques de recherches¹⁸ ou plus occasionnellement les plus grandes universités (Paris Saclay, l'UGA et l'université Claude Bernard sont apparues dans ce classement les années où elles ont le plus déposé). Ces acteurs sont mêmes les déposants principaux dans le domaine pharmaceutique et plus généralement de la santé.

b) Les publications

En 2015, le tripôle Union européenne, États-Unis et Chine concentrent près de 75 % des publications en recherche biomédicale qui regroupe différents domaines de la biologie fondamentale et de la recherche médicale. La France se situe au 7e rang avec 20 000 articles, soit 3,4 % des publications mondiales.

En 2015, l'Union européenne a produit 31 % des publications scientifiques mondiales en recherche biomédicale. L'Union européenne devance ainsi les États-Unis, qui est le premier pays producteur avec 26 %, suivi de la Chine avec 11 %. Les pays les plus actifs sont le Royaume-Uni (5,5 %), l'Allemagne (5,2 %) et l'Italie (3,9 %), tous trois spécialisés dans la recherche biomédicale. La spécialisation de la France se renforce en reproduction et biologie du développement et en bio-ingénierie. Elle est cependant moins spécialisée que ses voisins dans les domaines pharmaceutiques et notamment en biotechnologie et immunologie.

18 Principalement Iserm ; CNRS ; CEA ; INRIA

Année	Total FR	Biologie-médicale	Organismes	Top sujet
2015	117 417	43 756 37 %	Inserm 11295 26 % APHP 8814 CNRS 1034 Sorbonne 5761 Pasteur 907 Curie 825 CEA 1169	Oncologie 4419 Bioch Mol Biol 3116 Neurosciences 3009 Pharmaco 2568 Chirurgie 2426 Clinical neuro 2381
2016	119 817	38 778 32 %	Inserm 11 171 29 % CNRS 9183 APHP 8672	
2017	114 853	39453 34 %	Inserm 11 295 29 % CNRS 9183 APHP 8814 Sorbonne 5184 Pasteur 1034 Curie 773	Oncologie 4186 Neurosciences 3296 Bioch Mol biol 3165 Pharmaco 2683 Clinical neuro 2616

Tableau : Nombre de publication des grands organismes publics de recherche français par sujet et par an (2015-2017) Par agrégation des statistiques du web of sciences-BOLOGIE + BIOMÉDICAL

L'Inserm est l'institut public français qui publie le plus de publications dans le domaine biomédical, mais plusieurs instituts français restent des acteurs importants.

Signataire	2015	2016	2017
Inserm	10 504	12 305	13 529
APHP	2 226	2 573	2 684
Institut Pasteur	3 138	3 511	3 907
Institut Curie	3 515	3 725	3 907
Paris-Sorbonne	4 286	5 223	5 749
Gustave Roussy	871	944	1 089
Inserm APHP	976	1 349	1 391
Inserm- Institut Pasteur	616	714	875
Inserm- Institut Curie	621	640	735
Inserm- Sorbonne	2 357	2 855	3 130
Inserm-Roussy	349	435	518

Tableau : Publications dans le domaine biomédical des principaux organismes français (2015-2017) Source base de données Pubmed

3 Financement du système de valorisation

Le financement du système de valorisation a évolué de paire avec sa structuration. Quelques années en arrière, la valorisation était financée par les différents opérateurs sur leurs propres lignes de crédit et les dispositifs incitatifs à l'innovation à destination des entreprises étaient le plus souvent sectoriels et non coordonnés entre eux. Aujourd'hui l'existence d'un système complet a permis l'évolution vers un financement dédié et des dispositifs de plus en plus mis en cohérence pour assurer des synergies.

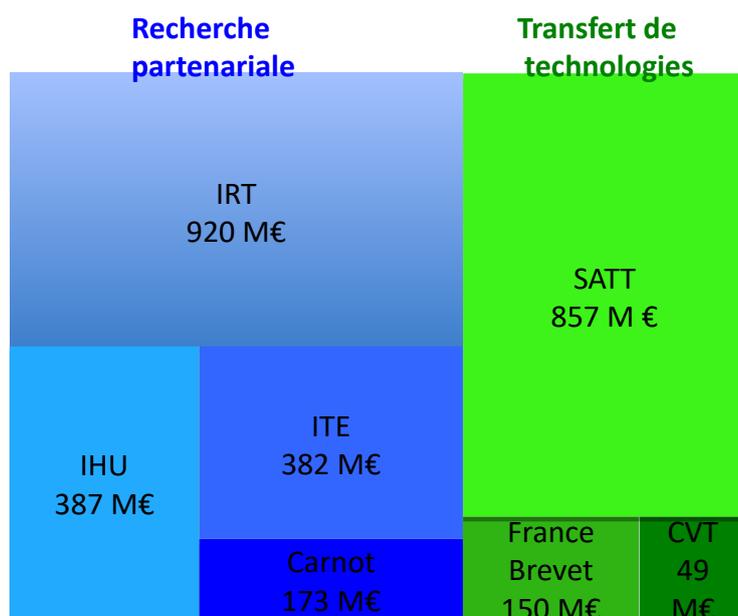
Il existe une évolution de la répartition des financements issus du PIA depuis la première vague de financement et les dispositifs jugés moins performants ont vu leurs crédits diminuer. Dans le même temps le financement de l'innovation prend une part beaucoup plus importante que par le passé dans le budget de l'Etat. Cette très forte augmentation résulte de l'existence d'un crédit d'impôt recherche (CIR) possédant une assiette très large afin d'apporter un soutien fort à l'offre (qualifié de choc de l'offre). Cet investissement massif représente un manque à gagner de recette fiscale de 5,555 milliards d'euros, mais s'exerçant avec un décalage dans le temps. En parallèle pour inciter les entreprises innovantes à collaborer avec le système public certains avantages spécifiques (comme le doublement du CIR) ont été octroyés à ces collaborations.

Le tableau représente les principales structures destinataires des financements.

Dispositif	Type bénéficiaire	Condition d'éligibilité	Type d'aide/ Ciblage	Acteur porteur	Volume finance
Crédit d'impôt recherche	Toutes entreprises	Dépenses R&D	Crédit d'impôt/ Transversal	Etat	5 555 M€
Crédit d'impôt innovation	PME	Dépenses innovation	Crédit d'impôt/ Transversal	Etat	108 M€
Jeunes entreprises innovante	PME	< 8 ans Dépenses R&D	Exonérations Impôts -charges/ Transversal	Etat	172 M€
Aide innovations BPI france	PME	Projets innovants-R&D	Subvention/ Transversal	BPIfrance	148 M€
Concours d'innovation	PME	Projets innovants	Subvention/ Sectoriel	BPI ADEME	59 M€
Soutien des filières PIA	Entreprises	Projets innovants	Subvention / Sectoriel	BPI, CDC, ADEME, CNES, ONERA	808 M€
Pôles de compétitivité	Membres du pôle	Collaboratif (entreprise et laboratoires, ...)	Aide en nature (réseau, service, accompagnement)/ Sectoriel	Pôle	NC
Aide recherche de partenaires	Entreprises	Projets innovants collaboratifs	Subvention/ Transversal	Etat BPI	104 M€
CIFRE	Entreprises	Doctorat	Subvention/ Transversal	ANRT	46 M€
Institut Carnot	Laboratoires publics	Contrat recherche avec entreprise	Financement de laboratoire/ Transversal	ANR	57 M€
IRT/ITE	IRT/ITE collaboration Université-entreprise	création labo mixte public-privé	Financement/ Sectoriel	ANR	56 M€
SATT	Actionnaires académiques de la SATT	Valorisation	Aide en nature (maturation, valorisation)/ Transversal	ANR	98 M€
Soutien à l'entrepreneuriat innovant	French Tech et jeunes entreprises	Projet d'entreprise innovante	Subvention/ Transversal	BPIFrance	15 M€
Prêts BPIfrance amorçage fonds garantie	PME	Projet innovant	Prêts/ Transversal	BPI	62 M€
Actions en fonds propres	PME	Projet innovant	Fonds propres/ Transversal	BPI	272 M€
Actions en fonds propres par fonds de fonds	Capital-risque	Etre un fonds de capital-risque	Fonds propres/ Transversal	BPI	105 M€

Tableau : Les systèmes publics d'aides à l'innovation-Trésor public – Janvier 2018- données 2015.

Le budget cumulé des 3 vagues du PIA à l'ensemble des moyens de valorisation est de 2,918 milliards d'euros. Une grande partie de l'effort à été tournée vers la recherche partenariale (principalement au travers du financement des IRT) avec un investissement de deux milliards d'euros. Les structures de transfert de technologies ont donné lieu à un financement de plus d'un milliard d'euros, principalement concentré sur les SATT.



Total : 2 918 M€

Figure 16: Répartition des dépenses du PIA par destination

Il faut noter que le financement des dépenses de fonctionnement des structures de valorisation n'est souvent assuré qu'à moyen terme puisqu'elles ne disposent pas de dispositif d'auto-financement.

B Étapes clés de la valorisation des produits pharmaceutiques

1 Détection et protection

Dans le domaine du médicament le brevet est incontournable. Il peut porter sur l'utilisation d'une molécule ou d'un produit issu des biotechnologies comme principe actif, d'une cible thérapeutique précise, d'une méthode de vectorisation du principe actif ou d'une stratégie thérapeutique nouvelle. Le dépôt de brevet doit être envisagé directement au travers d'une stratégie d'extension internationale. Devant le coût que représente pour les organismes de recherche le dépôt et le maintien d'un brevet dans quatre ou cinq zones géographiques, il est apparu important d'intégrer la temporalité stricte du système de brevet dans la définition des stratégies de recherches et notamment l'utilisation du délai entre le premier dépôt et le choix des extensions pour mesurer la viabilité du projet.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, le brevet est présent, mais moins essentiel. Les stratégies de protection de la propriété intellectuelle peuvent être plus variées. Les nouveaux dispositifs médicaux les plus complexes (les dispositifs implantables par exemple) dont le développement nécessite de longs essais doivent souvent être protégés par un ou plusieurs brevets (ou dessin et modèle), tout comme des dispositifs très innovants sur des produits de consommation courante. Il existe de nombreux marchés plus confidentiels pour lesquels le dépôt de brevet ne semble pas adapté. Le coût de dépôt d'un brevet étant fixe il peut être prohibitif pour des entreprises qui pourraient être intéressées par une transmission à un coût moindre d'informations protégées par le secret.

Dans des activités où les enjeux financiers peuvent être aussi grands que dans le domaine pharmaceutique et où certaines sociétés peuvent dépenser des sommes considérables pour tenter de faire annuler des brevets, il est primordial de déposer des brevets respectant scrupuleusement les règles de dépôts (ces dernières années de nombreux brevets français ont, par exemple été attaqués et

invalidés sur la répartition de l'activité inventive entre les auteurs). L'expérience acquise au fil du temps par l'ensemble des structures s'appuyant sur des professionnels du droit des brevets (en interne, mais aussi en confiant les dépôts à des cabinets spécialisés) permet aux chercheurs de déposer des brevets plus solides. Le dépôt de brevet et leur *licensing* est utilisé comme indicateur de performance. Il existe une disparité entre équipe du même domaine sur le taux de dépôt de brevet, sans qu'il soit possible de savoir si cela repose sur la brevetabilité du produit des recherches ou sur des habitudes de privilégier la publication.

La détection précoce des projets pouvant posséder un potentiel en termes de valorisation est importante afin de leur accorder un temps long de développement. L'initiation d'un processus de valorisation peut être à la fois le fait des chercheurs qui sollicitent leurs structure de transfert de technologie ou d'une proposition des chargés de valorisation à l'équipe de recherche. La création de dispositif permettant les échanges entre les laboratoires et les structures de soutien de valorisation permet de mieux cribler l'ensemble des recherches des laboratoires. De nouvelles stratégies très pro-actives, comme celles de "CEA tech transfert", consiste à aller démarcher les entreprises pour les aider à définir leurs besoins potentiels en termes d'innovation ou les verrous technologiques auquel ils sont confrontés, c'est une approche *market pull* innovante dans le système public plutôt centré sur le *techno push*. La recherche de travaux déjà effectués ou d'équipes qui peuvent trouver un intérêt dans cette voie permet de répondre plus rapidement à des besoins industriels. Il faut noter que cela réduit le risque de "no-need to market" responsable de la moitié des échecs de *startups* innovantes. Ces mécanismes d'aide à la définition de besoins spécifiques pourraient être très efficaces dans le domaine des dispositifs médicaux pour lequel les industriels disposent en moyenne de moins de moyens pour vaincre ces verrous technologiques.

2. Conception des projets

En tant que pays de tête de l'industrie biomédicale, la France possède un grand nombre d'entreprises spécialisées dans le domaine du développement pharmaceutique qui offrent l'ensemble des services nécessaires à la réalisation du transfert de technologie. Cependant la faiblesse des fonds de capital risque rend nécessaire d'envisager les possibilités de soutien au travers de financements, au moins pour les médicaments.

Comme tous les domaines non routiniers l'innovation demande une grande réflexion préalable sur l'organisation des projets. La particularité des projets pharmaceutiques est qu'ils doivent s'insérer dans un processus de développement aux attendus extrêmement normés. L'obligation de faire une démonstration progressive de leur efficacité et de leur relative innocuité nécessite de faire certains arbitrages très en amont. Ces décisions requièrent des connaissances qui peuvent ne pas être directement liées aux domaines de compétences des inventeurs. Le système français de recherche, basé sur des organismes collaborant entre eux (à la différence de beaucoup de pays où chaque université est indépendante), permet aux chercheurs possédant des compétences complémentaires de travailler facilement ensemble notamment en permettant de plus facilement cadrer les dispositions de confidentialité.

Dès la formalisation de la propriété intellectuelle une prise en compte globale de la faisabilité du processus de développement doit permettre d'intégrer des *no go* sur la faisabilité des essais cliniques indépendants des perspectives économiques et scientifiques.

L'existence de solutions techniques permettant la production de lots de qualité pré-clinique puis clinique doit être envisagée assez tôt pour ne pas entraîner de rupture dans l'avancement du projet. Cette problématique est encore plus importante dans le domaine des biotechnologies.

La difficulté à définir une forme pharmaceutique et pour le médicament une formulation, permettant l'administration efficace du produit est souvent une raison d'échec. Parfois en anticipant plus en amont des choix peuvent permettre d'éviter certains écueils. Par exemple un composé chimique

facilement soluble, mais un peu moins actif est souvent préférable à un composé très peu soluble et plus actif sur sa cible.

Les phases d'essais cliniques et pré cliniques doivent être construites en fonction du produit. Avant de se lancer dans un processus d'essais il faut pouvoir s'assurer d'être capable de démontrer l'action dans les tests cliniques (pouvoir quantifier un effet), mais aussi de pouvoir recruter le nombre requis de patients (de fréquents échecs sont dus à la difficulté d'atteindre ce nombre suffisant de patient) ou d'être éligible à des processus d'approbation accélérée ou simplifiée.

La connaissance apportée par les cliniciens sur l'état de l'arsenal thérapeutique dans les pathologies envisagées est aussi un facteur important. Si dans le cas d'un dispositif médical une entreprise peut avoir intérêt à venir concurrencer une entreprise concurrente avec un produit très similaire (qui rend un service médical équivalent), dans le domaine du médicament il faut présumer que l'innovation constituera une amélioration de l'arsenal thérapeutique existant (une amélioration du service médicale).

Dans le cadre de la prise en compte de l'ensemble de ces facteurs spécifiques, la collaboration avec des cliniciens, des spécialistes des essais cliniques, des pharmacologues ou des galénistes apparaît comme le facteur clé de la réussite des projets pharmaceutiques.

Le coût de développement de certains dispositifs médicaux peu dangereux peut être faible (au regard des standards de l'industrie pharmaceutique). Dans ce cadre ils peuvent faire l'objet de projets beaucoup plus petits et moins complexes.

3 Prospection et recherche de partenaires

a) Trouver le bon partenaire

L'association à un ou plusieurs partenaires(s) industriel(s) est souvent vue comme une obligation à un certain état d'avancement des projets. Cependant le choix des bons partenaires est primordial.

Les partenaires doivent amener quelque chose qui fait défaut au projet. Cela peut être un simple

apport financier ou être aussi un apport de compétence ou de savoir-faire (scientifique, technique, réglementaire ou commercial).

Dans le cas le plus simple, des partenariats peuvent être noués avec une entreprise souhaitant acquérir le projet à terme et s'associer à son développement. Des droits de priorité peuvent lui être accordés pour l'achat d'une éventuelle licence. Dans le domaine du médicament les exploitants finaux s'impliquent souvent tard dans le processus de développement et les projets sont parfois financés jusqu'à un stade très avancé sur fonds public par nécessité sociétale. Il faut directement envisager la capacité du projet à atteindre le point de rencontre avec l'industriel et être réaliste sur les structures de coût d'un projet pharmaceutique.

Il peut exister aussi des partenaires intermédiaires, ils peuvent racheter le projet et assurer la fin de son développement ou s'associer avec les opérateurs publics pour ne détenir qu'une partie des droits sur le projet. Dans ce dernier cas, il est primordial de préparer la sortie de ce partenaire transitoire, dès son entrée, afin d'éviter des conflits ultérieurs.

Il faut donc trouver des partenaires qui apportent une plus-value au projet. Certaines entreprises peuvent poursuivre des intérêts contraires au projet quand, par exemple, elles acquièrent des droits sur un brevet pour entraver le développement d'un concurrent. Les structures de valorisation doivent donc s'attacher à trouver les partenaires qui donneront le maximum de chance au projet d'aboutir particulièrement s'il porte des espoirs d'amélioration de l'arsenal thérapeutique.

b) Effet des partenariats de long terme

De nombreux partenariats sont noués entre des start-up et les organismes de recherche sur des technologies innovantes. Ces entreprises essayent souvent de se structurer autour de quelques actifs forts qu'elles vont développer ce qui explique souvent leur appétit pour racheter de la PI. Certaines de ces entreprises sont même issues des laboratoires publics. Cependant, les start-up connaissent un taux d'échec beaucoup plus élevé que les entreprises plus conséquentes. Sur le long terme les

partenariats avec les start-up ont peu de chance d'être renouvelés et donc de pouvoir déboucher sur d'autres partenariats.

Au contraire, les ETI peuvent constituer d'excellents partenaires de valorisation sur le long terme. En effet, de nombreuses études économiques montrent les rôles positifs de la connaissance des modes de fonctionnement de l'autre partie, et de la confiance plus grande en l'autre lorsque des relations économiques sont renouvelées dans le temps. Que la valorisation ait abouti ou non, le développement d'un projet avec un industriel favorise l'acquisition d'expériences des deux côtés. La meilleure compréhension des enjeux et contraintes spécifiques du partenaire industriel par les structures de valorisation, mais également la meilleure compréhension du fonctionnement administratif du secteur public (pour des entreprises qui ne connaissent pas forcément très bien le monde public) permettent d'établir une relation de confiance, base nécessaire à des collaborations plus fluides et plus équilibrées. Ces entreprises peuvent constituer de très bons partenaires principalement pour des projets non médicaments (DM, méthode de diagnostic, méthode d'investigation ou de développement).

L'initiative d'association préalable entre industriels et académiques au sein des IRT est un exemple de tentative de créer des espaces de collaborations récurrentes. Cette initiative a donné des résultats mitigés. Ce dispositif particulier, intégré au système de valorisation, a pour mission de permettre de résoudre les verrous technologiques des entreprises. L'exploitation des résultats entrepris au sein d'un IRT lui revient à 100 %. Il s'agit donc d'une sorte de partenariat préalable.

Les IRT n'ont pas réellement permis de faire émerger de nouveaux modes de collaboration plus efficaces. Ils ont payé l'asymétrie des intérêts des membres fondateurs, certains industriels estimant le bénéfice qu'ils en retirent trop faible pour s'engager fortement et la Cour des comptes soulignant, quant à elle, que certains industriels participaient à ces initiatives en vue de profiter des dispositifs spécifiques d'allègement des charges et non pas en intégrant une stratégie pérenne pour l'IRT.

La professionnalisation des métiers de la valorisation permet une recherche beaucoup plus efficace des partenaires. Par l'apport d'une expérience et d'un réseau de plus en plus structuré les organismes impliqués dans la valorisation permettent la création d'espace de rencontre entre les chercheurs et les industriels. En aidant les projets à mettre en avant leurs technologies et par le biais de canaux d'information ils permettent d'assurer la visibilité du projet puis de disposer d'un accompagnement adapté, notamment juridique, dans la conclusion des contrats.

La recherche de partenaires privés n'est pas suffisante tout particulièrement dans le domaine du développement de médicaments. L'état ne devrait pas augmenter significativement les dotations qu'il verse pour les missions de recherche et de développement. L'Europe devrait continuer de financer des projets sur des thématiques particulières répondant aux enjeux collectifs des membres du marché commun, mais ces crédits ne représentent pas un relais de sources de financement conséquent. Les régions pourraient constituer un partenaire majeur pour le système de recherche et développement. Les moyens des régions se sont vus considérablement augmenter par les lois de décentralisation. Les régions ont acquis une plus grande autonomie budgétaire et peuvent allouer des moyens beaucoup plus conséquents à des politiques choisies. Les activités d'innovation se caractérisent par un fort effet d'entraînement sur l'activité économique et un effet très positif sur l'emploi. Les innovations en santé sont pour la plupart créatrices d'un besoin de production industrielle, domaine également connu pour ses effets macro-économiques positifs. Dans une période économique où le ralentissement de la croissance économique et le manque d'emplois sont parmi les premières considérations des politiques économiques, mettre en avant les atouts de la recherche en santé pourrait débloquent de nouvelles sources de financement. La diaspora d'entreprises de taille moyenne dans le domaine du dispositif médical, de par leur implantation souvent très locale, sont des partenaires potentiellement intéressants pour des politiques régionales spécifiques (financement d'infrastructure, aide à l'installation...).

Conclusion

La médecine moderne et les solutions pharmaceutiques qu'elles appellent sont la composante centrale de l'amélioration constante de l'état de santé dans les pays développés. Le rythme élevé de l'innovation dans le domaine pharmaceutique s'explique par la part importante qu'il représente dans la recherche et l'innovation.

A la confluence des progrès technologiques notamment en biologie (pour la compréhension du corps humain ou les biotechnologies par exemple), en chimie (molécules de synthèse,...), en physique (imagerie médicale...) ou en statistiques (métrologie, études cliniques...) le domaine pharmaceutique profite de l'accélération récentes des découvertes et inventions. Dans les soixante dernières années les produits pharmaceutiques sont devenus à la fois plus complexes, plus technologiques, mais aussi plus surs grâce à la structuration des systèmes de recherche et développement.

Le système français public de recherche s'est structuré dans la deuxième moitié du 20^s siècle autour de grands organismes de recherche (OPR) et d'un maillage d'universités sur le territoire. Au travers de l'Inserm la recherche française possède un organisme dédié à la recherche médicale, mais l'ensemble des acteurs de la recherche publique abrite des recherches utiles à l'innovation en santé. Les trois organismes les plus actifs en termes de publications dans le domaine médicale sont l'Inserm, l'APHP et le CNRS, et permettent à la France de se situer au 7^{ème} rang mondial (données 2015).

Au niveau local, l'organisation de la recherche est très horizontale et les organismes collaborent de manière permanente (au travers de structures mixtes, les UMR). Au niveau national l'organisation est très verticale au sein des grands OPR d'envergure nationale. Les rôles renforcés de l'ANR et de la MIREES dans la gouvernance de la recherche et la verticalité du système sont les leviers étatiques

qui permettent d'appliquer le concept récent de politique nationale de recherche. L'influence des pouvoirs politiques ne se limite plus aux domaines stratégiques (comme la défense, le nucléaire) et la recherche dans son ensemble se voit attribuer des missions sociétales bien plus étendues. Cela s'explique par le basculement actuel vers une économie dans laquelle les innovations sont la principale ressource créatrice de valeur.

L'intégration progressive de l'effet des innovations dans les théories économiques a permis de mettre en lumière le fort effet d'entraînement économique de l'investissement dans ce domaine. Les acteurs de l'innovation (Etats, entreprises, collectivités) ont entrepris de collaborer entre eux afin de définir des stratégies visant à favoriser l'innovation. La prise en compte des spécificités économiques de l'innovation et l'appropriation au travers des brevets ont permis l'émergence de technologies de rupture comme les biotechnologies. Aujourd'hui les dépenses intérieures de recherche et développement sont un indicateur économique important. En France, les activités de recherche et développement représentent 2,25 % du PIB et se situent au 8ème rang mondial (en valeur, données de 2015).

La création de processus de certification préalable à la commercialisation attestant de la non dangerosité et de efficacité des produits pharmaceutiques est la spécificité majeure du développement des innovations pharmaceutiques.

L'écosystème du développement de nouveaux médicaments se caractérise par un développement très long et coûteux (représentant souvent des investissements de plusieurs centaines de millions d'euros) pour satisfaire aux processus très codifiés de soumission réglementaire. L'existence de système collectif de remboursement est un autre facteur important, il explique le nombre de projets en développement. De plus en plus d'acteurs sont impliqués dans le développement des produits soit en tant que détenteur de la propriété intellectuelle soit au travers d'offres de services.

Le domaine des dispositifs médicaux est polymorphe. Les coûts de développement sont très variables en fonction de la complexité et de la dangerosité potentielle du dispositif et permettent des stratégies de développement plus variées (particulièrement dans le domaine de la protection intellectuelle). L'évolution de la réglementation et des critères d'accès au système de remboursement vont renforcer d'ici 2020 la nécessité de conduire des essais cliniques, et donc modifier le développement de ces produits.

La conception et la planification des projets dans le domaine pharmaceutique doivent donc s'attacher à pouvoir répondre au mieux à des contraintes spécifiques de validation d'un niveau de preuve d'efficacité et d'innocuités en vue d'un enregistrement réglementaire.

Le système de recherche conçu pour la création de savoir scientifique a progressivement dû s'adapter à la nécessité de transférer les projets issus des recherches vers la sphère économique. Apparu au travers d'initiatives indépendantes au sein des grands OPR (comme le FIST SA et Inserm transfert) ou au niveau local dans les universités (comme Floralis pour l'UJF) les structures dédiées à la valorisation ont été généralisées et complétées par de nombreuses structures dans le cadre du plan d'investissement d'avenir. Les principales initiatives issues du PIA sont les IRT, les CVT, France brevet et surtout la généralisation de filiales privées dédiées au transfert de technologies, les SATT (société d'accélération de transfert technologique). Venus se superposer au système existant, ces outils nouveaux trouvent progressivement leur place au sein du système de transfert de technologies.

La pharmacie est et restera un des domaines majeurs de la recherche tant cela représente un espoir collectif de vaincre les pathologies sans option thérapeutique et de faire progresser notre état de santé. Si notre arsenal thérapeutique est de plus en plus riche et se constitue de solutions de plus en plus complexes, il est compliqué d'anticiper qu'elles seront les innovations de rupture qui feront évoluer ce domaine. Le système français de recherche et de transfert de technologies, désormais

doté de structures spécialisées tout au long du processus de transfert de technologie, doit cependant faire face aux révolutions médicales de demain.

Révolutions médicales de demain. Ces nouveautés viendront de l'amélioration de la maîtrise des outils actuels tels que les biotechnologies (modifications *post* traductionnel, production acélulaire) , mais également des progrès en puissance de calcul (ordinateur quantique, Intelligence artificielle) et de l'utilisation des « Big Data ».

Bibliographie

- 1 : Le Capital au XXI^e siècle ; Thomas Piketty ; 2013 ; Le Seuil
- 2 : Autour de « l'économie du savoir » : ses composantes, ses dynamiques et ses enjeux; Jean-Pierre Bouchez ; 2014 ; Savoirs n°34
- 3 : L'économie du savoir. Une perspective fondée sur la dynamique interactive de ses éléments constitutifs.; Jean-Pierre Bouchez ; 2016, <https://www.agecso.com/wp/bourbakem/bourbakem11/>
- 4 : L'économie de la connaissance ; Dominique Foray ; 2009 ; La Découverte
- 5 : Economie de l'innovation ; Dominique Guellec ; 2017 ; La Decouverte
- 6 : Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation ; OCDE
- 7 : A Contribution to the Theory of Economic Growth ; Robert M. Solow ; Quarterly Journal of Economics ; vol. 70, no 1 ; 1956
- 8 : Comprendre les théories économiques ; Jean-Marie Albertini Ahmed Silem ; 2011 ; Le Seuil
- 9 : A contribution to the theory of economic growth ; Robert Solow ; Quarterly Journal of Economics ; Vol. 70, No. 1 ; 1956
- 10 : Dictionnaire des sciences économiques ; Alain Beitone ; 2004 ; Armand Colin
- 11 : Le Capital au XXI^e siècle ; Thomas Piketty ; 2013 ; Le Seuil
- 12 : Le brevet : un instrument d'appropriation des innovations technologiques ; Guellec Dominique, Kabla Isabelle ; Economie et statistique ; N°275-276 ; 1994
- 13 : Economie de l'innovation ; Guellec Dominique ; 2017 ; La Découverte
- 14 : Economie de l'innovation ; Guellec Dominique ; 2017 ; La Découverte
- 15 : Les brevets permettent-ils de stimuler l'innovation ?; Alexis Stevenson ; 2018, <http://www.bsi-economics.org/895-brevets-stimuler-innovation-as>
- 16 : Le brevet; INPI ; 2018, <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet>
- 17 : Les marchés des brevets dans l'économie de la connaissance ; Thierry MADIÈS, Philippe AGHION, Dominique GUELLEC ; Conseil d'analyse économique ;2010
- 18 : Le brevet bloquant : Quelle utilisation de la part des entreprises françaises ? Bilan d'une étude auprès de conseils en propriété industrielle ; Christian Le Bas, Caroline Mothe ; Management International Review ; 14 (3) ; 2010
- 19 : L'économiedu savoir; Construction, enjeux et perspectives ; Jean-Pierre BOUCHEZ ; 2010 ; De Boeck
- 20 : Economie de l'innovation ; Dominique Guellec ; 2017 ; La Découverte
- 21 : Economie de l'innovation ; Dominique GUELLEC ; 2017 ; La Découverte
- 22 : The Triple Helix in the context of global change: dynamics and challenges ; Helen Lawton Smith , Loet Leydesdorff ; Science and Public Policy ; Volume 25 ; 1998
- 23: Nadine Levratto, Erwan Lamy, L'hypothèse de la triple hélice dans le dispositif français d'innovation, 2004
- 24 : Medical devices and pharmaceuticals: Two different worlds in one health setting; MedTechEurope ; , <http://www.medtecheurope.org/node/679>

- 25 : Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2016 (in billion U.S. dollars); Statista ; 2017, <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>
- 26 : Economie : marché mondial; LEEM ; 2018, <https://www.leem.org/marche-mondial>
- 28 : Aux origines de l'Inserm :L'institut national d'hygiène ; Jean-François Picard ; Sciences Sociales et Santé, ; 21 ; 2003
- 29: Philippe Abecassis Nathalie Coutinet, Connaissance et transformations dans l'industrie pharmaceutique Une approche en terme de système sectoriel d'innovation, 2006
- 30 : Recherche et développement; LEEM ; 2018, <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- 31 : Ces biotechnologies qui révolutionnent la santé; LEEM ; 2018, <https://www.leem.org/ces-biotechnologies-qui-revolutionnent-la-sante>
- 32: SNITEM , D&C, Panorama de la filière du dispositif médicale, 2017
- 33 : Bilan Eco 2018; LEEM ; 2017, https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_7.pdf
- 34 : Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques ; Philippe Abecassis Nathalie Coutinet ; Horizons stratégiques ; 7 ; 2008
- 35 : Le marché Français; site pole médical ; 2017, <http://www.pole-medical.com/dm.html>
- 36 : Fabrication d'un médicament; EuPaTi ; 2018, <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/fabrication-dun-medicament-etape-8-etudes-de-confirmation/>
- 37 : ; INSERM ; Médicament développement, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
- 38 : Le Prix ; Paul Jorion ; 2010 ; Editions du Croquant
- 39: HAS, Guide pratique DM, 2017
- 40 : Site institutionnel; MESRI ; 2018, <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>
- 41: Cour des comptes, Le financement public de la recherche, un enjeu national, 2013
- 42: OCDE, Examens de l'OCDE des politiques d'innovation, 2014
- 43 : Heurs et malheurs d'une politique scientifique à la française; Jean-François Picard ; 2005, <http://www.histcnrs.fr/publications%20electroniques/polsoc.html>
- 44 : Histoire de la recherche médicale et en santé publique dans la France du XXème siècle; Jean-François Picard ; 2003, <http://www.histrecmed.fr/>
- 45: CGET, Synthèse des Stratégies Régionales de l'Innovation (SRI) en vue de la spécialisation intelligente (S3) des régions françaises, 2014
- 46 : Stratégie 2020; UE ; , https://ec.europa.eu/info/business-economy-euro/economic-and-fiscal-policy-coordination/eu-economic-governance-monitoring-prevention-correction/european-semester/framework/europe-2020-strategy_fr
- 47 : Les politiques de science et technologie et l'objectif de Lisbonne ; Bruno Van Pottelsberghe De La Potterie ; 2004 ; De Boeck
- 48: Cour des comptes, Les outils du programme d'investissements d'avenir (PIA) consacrés à la valorisation de la recherche publique , 2018
- 49: Comité d'initiative et de propositions, Rapport des Etats Généraux de la Recherche, 2004

50: OCDE, Examen des politiques d'innovation de la France,

51: commission des finances du sénat, Les SATT : des structures de valorisation de la recherche publique qui doivent encore faire la preuve de leur concept, 2017

52: Cour des comptes, Les outils du programme d'investissements d'avenir (PIA) consacrés à la valorisation de la recherche publique , 2018

53 : Economie de l'innovation ; Dominique Guellec ; 2017 ; La Decouverte

54 : L'innovation en France, indicateur de positionnement international; Coordination interministérielle de l'Innovation et du Transfert ; 2016,
https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/politique-et-enjeux/innovation/innovation-en-france-indicateurs-de-positionnement-international.pdf

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

**Mot clés : Valorisation ; Transfert de technologie ; Innovation, Recherche ; Industrie
Pharmaceutique**

Key words : Innovation ; Pharmaceutical industry ; Research ; Tech-transfert

THÈSE SOUTENUE PAR : PAGNIER Julien

TITRE :

**ORGANISATION DE LA VALORISATION ET DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIES
DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE EN FRANCE**

CONCLUSION :

La pharmacie est un domaine dans lequel l'innovation est permanente pour créer de nouveaux médicaments ou de nouveaux dispositifs médicaux. Dans une économie moderne, où l'innovation est centrale dans la création de valeur, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques est un enjeu qui engage de plus en plus d'acteurs publics et privés. La structuration d'un système de valorisation et de transfert de technologie a permis une professionnalisation et une segmentation du processus de valorisation. Le plan d'investissement d'avenir a créé de nombreuses structures nouvelles (SATT, IRT, France brevet, etc.).

Le développement des produits pharmaceutiques est à la fois soumis à des problèmes classiques des domaines innovants, auxquels répondent des dispositifs spécifiques comme le droit des brevets ou une fiscalité dédiée, mais aussi à des contraintes spécifiques comme une longue phase préalable de validation clinique et réglementaire. L'étude, la compréhension et l'intégration de ces particularités est le facteur clés du transfert de technologies vers l'industrie pharmaceutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE



Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. PEYRIN

Résumé : La pharmacie est un domaine dans lequel l'innovation est permanente pour créer de nouveaux médicaments ou de nouveaux dispositifs médicaux. Dans une économie moderne, où l'innovation est centrale dans la création de valeur, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques est un enjeu qui engage de plus en plus d'acteurs publics et privés.

La structuration d'un système de valorisation et de transfert de technologie a permis une professionnalisation et une segmentation du processus de valorisation. Le plan d'investissement d'avenir a créé de nombreuses structures nouvelles (SATT, IRT, France brevet, etc.).

Le développement des produits pharmaceutiques est à la fois soumis à des problèmes classiques des domaines innovants, auxquels répondent des dispositifs spécifiques comme le droit des brevets ou une fiscalité dédiée, mais aussi à des contraintes spécifiques comme une longue phase préalable de validation clinique et réglementaire. L'étude, la compréhension et l'intégration de ces particularités est le facteur clés du transfert de technologies vers l'industrie pharmaceutique.

Abstract : Innovation is permanent in the pharmaceutical area to create innovative drugs and medical devices. In a modern economy, where innovation is central to value creation, the development of new pharmaceutical products involves increasing public and private players.

In the framework of the french invest plan for future, an overall technology transfer-dedicated system was created. New structures such as SATT (french TTO), or IRT (large public and private partnership) have been created to speed up the transition towards industry.

The development of innovative pharmaceutical products is subject to both classic problems in innovative fields, but also by specific constraints such as a preliminary phase of clinical and regulatory validation. Understanding and integrating these specific constraints is the key success factor for pharmaceutical innovation.