



HAL
open science

Brevetabilité des médicaments et innovation pharmaceutique en Tunisie : étude théorique et validation empirique

Nejla Yacoub

► **To cite this version:**

Nejla Yacoub. Brevetabilité des médicaments et innovation pharmaceutique en Tunisie : étude théorique et validation empirique. Economies et finances. Université du Littoral Côte d'Opale; Institut des Hautes Etudes Commerciales (Sousse, Tunisie), 2012. Français. NNT : 2012DUNK0451 . tel-02182129

HAL Id: tel-02182129

<https://theses.hal.science/tel-02182129>

Submitted on 12 Jul 2019

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.

UNIVERSITE DE LILLE NORD DE FRANCE
UNIVERSITE DU LITTORAL COTE D'OPALE
LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR L'INDUSTRIE ET L'INNOVATION

UNIVERSITE DE TUNIS EL MANAR
FACULTE DES SCIENCES ECONOMIQUES ET DE GESTION DE TUNIS
LABORATOIRE DE RECHERCHE EN ECONOMIE, MANAGEMENT ET FINANCE
QUANTITATIVE (IHEC SOUSSE)

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES ECONOMIQUES
ECONOMIE INDUSTRIELLE ET DE L'INNOVATION

**BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET
INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN
TUNISIE**

ETUDE THEORIQUE ET VALIDATION EMPIRIQUE

PRÉPARÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 JANVIER 2012 PAR

M^{elle} Nejla YACOUB

Sous la direction de

Pr. Blandine LAPERCHÉ et Pr. Fayçal MANSOURI

Jury

Mme	Bernadette MADEUF	Professeure, Université de Paris Ouest, Nanterre, Présidente du Jury
Mme	Nadine LEVRATTO	Chercheure HDR, CNRS, Université de Paris Ouest, Nanterre, Rapporteur
Mme	Laure MOREL	Professeure, ENSGSI-Institut National de Polytechnique de Lorraine, Rapporteur
M.	Lotfi BELKACEM	Professeur, IHEC, Université de Sousse
M.	Dimitri UZUNIDIS	Professeur, Université Technologique de Crète, MCF-HDR, ULCO
Mme	Blandine LAPERCHÉ	MCF-HDR Université du Littoral Côte d'Opale (ULCO), Directrice de thèse
M.	Fayçal MANSOURI	Professeur, IHEC, Université de Sousse, Directeur de thèse

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

**L'université du Littoral Côte d'Opale et l'université de Tunis El Manar
n'entendent donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises
dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leur
auteur...**

Dédicaces

A mes parents,

*Vous êtes pour moi les parents, les professeurs et les amis.
Ce travail n'aurait pu être accompli sans votre confiance, votre soutien, vos conseils et vos encouragements. Pour l'affection et l'amour dont vous m'avez toujours entourée... Que vous trouviez dans ce travail l'expression sincère de mon profond amour et de ma vive gratitude...*

Je ne vous aimerai jamais assez...

A ma sœur, à mon frère, à mon beau-frère,

Pour les encouragements que vous n'avez cessé de me prodiguer, pour l'aide que vous m'avez apportée, pour l'amour et l'affection dont vous m'avez toujours fait preuve, je vous dédie ce travail en signe de mon profond amour et de toute la tendresse que je vous porte...

A mes adorables neveux: Cyrine, Youssef et Ahmed,

*Votre spontanéité, vos fous rires et vos innocents caprices ont toujours su me redonner le sourire et la motivation même dans les moments de stress.
Je vous dédie ce travail en signe de mon profond amour et de toute l'affection et la tendresse que je vous porte... je vous souhaite un avenir merveilleux...*

Nejla...

Je dédie ce travail également...

A mes cousines Mounira et Hela, ma tante Nejia, mes oncles Salem et M'hammed, pour leurs encouragements et leur soutien continus

A mes collègues en qui j'ai trouvé la famille et les amis à Dunkerque, en particulier :

Maria Lorek (doctorante au Lab.RII), pour son amitié, son soutien, son aide et ses encouragements qu'elle m'a aimablement procurés. Je lui dédie ce travail en signe de ma sincère amitié et de ma vive gratitude...

Emmanuel Moussone (docteur, diplômé du Lab.RII), Julie Ray (manager du réseau RRI – Lab.RII) et Samia Gharbi (doctorante au Lab.RII) pour leurs encouragements et leur soutien...

Zohra Bailiche, Kawtar Benabbou, Yasmina Benhamiche, Ihssane Khyiali, Fouad Targhi, Nacer Osmane, Amine Zizi, étudiants en doctorat et en master à l'ULCO et à l'ISCID de Dunkerque, pour leur amitié et leurs encouragements et pour l'aide précieuse qu'ils m'ont procurée afin que ce travail soit fini dans les meilleures conditions...

Nejla...

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, en premier lieu, mes directeurs de thèse, Madame Blandine LAPERCHE (Maître de Conférence HDR à l'ULCO) et Monsieur Fayçal MANSOURI (Professeur à l'IHEC de Sousse) pour avoir accepté de diriger ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à Madame **Blandine LAPERCHE** pour m'avoir accueillie dans le Laboratoire de Recherche sur l'Industrie et l'Innovation (Lab.RII) et pour la confiance qu'elle m'a faite en m'intégrant dans ses travaux de recherche. Les remarques constructives qu'elle m'a prodiguées, avec toute la patience et l'intérêt sollicités, et les longues discussions régulières que nous avons eues tout au long de l'élaboration de ce travail, m'ont considérablement éclairée et permis de mieux comprendre et articuler les concepts et idées clefs de la problématique traitée. Son soutien tant pédagogique qu'amical m'a beaucoup aidée à améliorer mes compétences de recherche et à réaliser ce travail dans les meilleures conditions. Son enthousiasme et son sérieux, son ambition et ses compétences scientifiques demeurent pour moi des qualités exemplaires. Qu'elle accepte l'assurance de ma vive gratitude et de ma grande admiration.

Je remercie également Monsieur **Fayçal MANSOURI** pour m'avoir intégrée dans son Laboratoire de Recherche en Economie, Management et Finance Quantitative (LAREMFIQ) et assistée tout au long de l'élaboration de ce travail. Son assistance m'a été d'un grand support, en particulier, dans la mise au point de la méthodologie empirique ainsi que dans le traitement des données collectées. Son savoir et ses compétences pédagogiques et scientifiques dont il m'a fait profiter, m'ont permis de mieux cibler l'objectif de cette étude et surtout de mieux choisir l'approche empirique appropriée pour la traiter avec toute la confiance et la rigueur sollicitées. Sa patience, ses conseils rigoureux, son aide et sa compréhension m'ont été essentiels pour

l'élaboration de ce travail dans les meilleures conditions. Qu'il accepte l'assurance de ma vive gratitude et de mon grand respect.

Mes remerciements et mon respect s'adressent également à Monsieur **Dimitri UZUNIDIS** (Professeur à l'ULCO, directeur du Lab.RII et président du réseau RRI) pour m'avoir intégrée dans l'activité scientifique et administrative de son laboratoire et du réseau de recherche sur l'innovation (RRI). Sa confiance, son assistance et ses conseils tantôt professionnels, tantôt paternels, m'ont permis, non seulement, d'approfondir mes connaissances dans le domaine de l'économie industrielle et de l'innovation, mais également de développer mes capacités de communication et de m'ouvrir des perspectives d'insertion professionnelle.

Je suis également reconnaissante à Madame **Sana HARBI** (MCF-HDR à l'Université de Sousse et membre du Laboratoire de Recherche en Economie, Management et Finance Quantitative - LAREMFIQ) pour son intérêt à l'égard de mon travail et pour son aide précieuse et ses compétences reconnues dans le domaine des méthodes quantitatives dont elle m'a fait profiter. Ses encouragements, son appui et ses remarques rigoureuses qu'elle a aimablement consenti à me prodiguer lors des longues et laborieuses discussions que nous avons eues, m'ont été d'une assistance considérable pour mener à bien la partie empirique de ce travail.

Mes remerciements et ma vive gratitude s'adressent aussi à Madame **Sophie BOUTILLIER** (MCF-HDR à l'ULCO et directrice de recherche au Lab.RII) pour son assistance pédagogique et sociale. Ses remarques, ses conseils méthodologiques et scientifiques dont elle m'a fait profiter, aussi bien de façon formelle, (lors des séminaires doctoraux et manifestations scientifiques du Lab.RII et du RRI), que de façon informelle, tout au long de ma présence au Lab.RII, m'ont été d'un apport important dans l'élaboration et l'affinement de la qualité de ce travail.

Je tiens aussi à remercier les chercheurs du *Global Network for Economics of Learning, Innovation and Competences Building Systems (Globelics)*, en particulier : Prof. **Abdelkader DJEFLAT**, Prof. **Bengt-Åke LUNDVALL**, Prof. **Franco MALERBA**, Prof. **Sunil MANI**, Prof. **Mammo MUCHIE** et Prof. **Jorge NIOSI**. Leur intérêt à l'égard de mon travail, leurs remarques et leurs commentaires pertinents ainsi que les discussions enrichissantes et intéressantes dont ils m'ont fait profiter lors de ma participation à la 5^{ème} et à la 7^{ème} édition de la *Globelics Academy PhD School* en 2008 et en 2011, m'ont été d'un grand appui dans l'affinement de la qualité de ma recherche.

Je remercie également Monsieur **Alioune BA** (MCF à l'ULCO et chercheur au Lab.RII), pour ses conseils méthodologiques et son aide précieuse qu'il m'a procurée pour apprendre la manipulation du logiciel utilisé dans le traitement statistique des données de l'enquête.

Qu'il me soit permis de remercier aussi tous les cadres interviewés lors de l'enquête menée sur l'industrie pharmaceutique en Tunisie. Ma reconnaissance et mon respect s'adressent en particulier à Dr. **Moez ATTIA** (responsable du département recherche et développement industriel aux laboratoires *Médis*) pour son aide considérable et pour m'avoir accordé quelques heures précieuses de son temps pour répondre à mon questionnaire. Sa collaboration se manifeste non seulement dans les remarques, conseils et informations techniques et pratiques qu'il m'a fournis, mais aussi dans l'amabilité de m'avoir facilité l'accès à d'autres laboratoires. De même, je remercie Madame **Mouna HOUROULA** (responsable *human resources* à *Sanofi-Aventis* Tunisie), Madame **Nisrine ZELLAMA** (Ingénieure de développement au laboratoire Dorcas), Dr. **Hejer CHAOUR** (pharmacien responsable au laboratoire *SAIPH*), Dr. **Mohamed FTOUH** (pharmacien responsable au laboratoire *SIMED*), Dr. **Amel CHOUAIEB** (pharmacien responsable au laboratoire *UNIMED*) et Monsieur **Tarek SAKKA** (responsable commercialisation au laboratoire *Teriak*) pour leur coopération et pour la pertinence de l'information qu'ils m'ont aimablement proucrée lors des entretiens.

Je tiens à remercier également aussi tous les cadres qui m'ont facilité l'accès aux données relatives au système d'innovation en Tunisie. Mes remerciements s'adressent en particulier à : Monsieur **Ghazi YACOUB** (chef de services, conseiller au Centre de Promotion des Exportations de Tunisie - Cepex), Dr. **Lotfi KHODJA** de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI), Dr. **Nadia FENINA** (responsable à la Direction de la Pharmacie et du Médicament de Tunisie - DPM), Madame **Lamia EL KATEB** et Monsieur **Nafaa BOUTITI** (responsables de la direction des marques et de la direction des brevets à l'Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle de Tunisie - INNORPI) et Madame **Amel GOMRI** (responsable de la division des études sectorielles au sein de l'Agence de Promotion de l'Industrie - API).

Mes sincères remerciements et ma reconnaissance s'adressent également à M^{lle} **Mouna AYARI**, Maître Assistante à l'Institut Supérieur d'Informatique et de Mathématiques de Monastir, pour ses encouragements et pour le soutien, tant amical que technique qu'elle m'a aimablement accordé, ainsi que pour sa patience et son aide précieuse dans la mise en page de ce travail.

Aussi, je remercie vivement les cadres administratifs de la Maison de la Recherche en Sciences de l'Homme de Dunkerque, en particulier, **Philippe CHAGNON**, **Jocelyne DOMBRAIN**, **Delphine GROUX**, **Gisèle Guilleman**, **Nathalie LIVOURY**, **Sabine RODRIGUES**, pour leurs encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail et pour leur aide précieuse dans l'impression du manuscrit.

Je remercie enfin tous les membres du Jury pour avoir accepté d'évaluer le présent travail.

Nejla YACOUB – Novembre 2011

RESUME

Depuis leur signature, en 1994, les accords sur les Aspects de Droits de la Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce font toujours l'objet de polémiques, notamment en matière des conséquences de la brevetabilité des médicaments dans les pays en développement (PED). Ceci explique l'essor notable des travaux scientifiques sur l'accessibilité de ces pays aux médicaments brevetés. En revanche, la question de la brevetabilité demeure nettement peu explorée en termes de l'impact sur l'innovation pharmaceutique dans les PED. L'impact de la brevetabilité apparaît tant sur l'innovation endogène (via les ressources internes) que sur l'innovation exogène (via les transferts de technologies). L'étude théorique de cette question, qui constitue la problématique de notre recherche, révèle des relations ambivalentes entre la brevetabilité et l'innovation, et qui s'expliquent par l'influence du système national et sectoriel d'innovation sur le rythme et la qualité de l'innovation et des transferts de technologie, tant à l'échelle microéconomique qu'à l'échelle méso et macroéconomique. Ces divergences contextuelles, montrent l'intérêt de cibler l'étude sur un pays en particulier. La nouveauté de la réforme sur les brevets pharmaceutiques (entrée en vigueur en 2006), la croissance notable que connaît l'industrie pharmaceutique locale, l'accent mis par l'Etat sur le développement de la R&D et de l'innovation pharmaceutique et l'absence d'études antérieures sur cette question, sont autant de facteurs qui font de la Tunisie un cas intéressant pour analyser dans quelle mesure la brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation pharmaceutique locale.

A cet effet, nous analysons le potentiel d'innovation pharmaceutique endogène et exogène en Tunisie, d'abord, à travers une analyse descriptive du Système Sectoriel National d'Innovation (SSNI) en Tunisie. Puis, l'enquête que nous menons auprès des laboratoires pharmaceutiques qui y sont installés nous permet de développer un indice mesurant leurs capacités et leurs performances de l'innovation et d'en déterminer l'impact la brevetabilité. Conjugés aux conclusions de l'analyse théorique, les résultats de cette approche bidimensionnelle montrent que la brevetabilité est une incitation à l'innovation que si la firme (l'industrie ou l'économie) se transforme d'une « *imitatrice nette* » en une « *innovatrice nette* ». L'analyse empirique montre que l'industrie pharmaceutique tunisienne se situe dans un stade développé d'une industrie « *imitatrice nette* ». Par conséquent, à court terme, la brevetabilité des médicaments -un obstacle légal à l'imitation- exerce un impact négatif sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Dans ce sens, elle apparaît comme une réforme « *prématurée* » à ce stade de développement de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Tandis qu'à long terme, l'impact dépendra de l'efficacité du SSNI à mettre en œuvre des moyens alternatifs d'accès aux technologies nouvelles, et ce, à travers la création d'une dynamique d'attractivité vis-à-vis d'investissements étrangers pharmaceutiques « *innovation seeking* ». Les développements théoriques, les résultats empiriques et les enseignements tirés d'expériences étrangères suggèrent que ceci d'autant plus réalisable que l'Etat tunisien adopte une politique technologique plus ciblée et mieux réfléchi en vue de créer un véritable « marché » de l'innovation pharmaceutique, et ce à travers la valorisation du capital humain et la dynamisation des interactions entre les acteurs publics et privés du SSNI.

Mots clefs : Brevetabilité ; capital-savoir ; industrie pharmaceutique ; innovation ; système sectoriel national d'innovation ; transferts de technologie ; Tunisie.

ABSTRACT

Since they have been signed, in 1994, the Trade Related Intellectual Property Rights Agreements (TRIPs) still arise many polemics, especially as regards the consequences of drugs patentability on developing countries. This explains the notable development of literature on the question of the accessibility of these countries to patented medicines. However, the issue of patentability is much less explored as regards the impacts on pharmaceutical innovation in developing countries. The impact of patentability appears as much on the endogenous innovation (via the internal resources) as on the exogenous innovation (via technology transfer). The theoretical study of this question, which represents the problem of our research, reveals ambivalent relationships between patentability and (pharmaceutical) innovation which are due to the influence of the national and sectoral innovation system on the rhythm and the scope of innovation and of technology transfers at the microeconomic level as well as on the meso and macroeconomic levels. These contextual divergences show the interest of targeting the study on a particular country case. The novelty of the pharmaceutical patent system reform (entered into effect since 2006), the notable growth of the local pharmaceutical industry, the emphasis of the State on the development of pharmaceutical R&D and innovation, the absence of previous studies on this issue, are as many factors that make of Tunisia an interesting country case to study to which extent drugs patentability is an incentive for local pharmaceutical innovation.

Thus, we analyze the endogenous and exogenous pharmaceutical innovation potential in Tunisia, first, throughout a descriptive analysis of the Sectoral National Innovation System (SNIS) in Tunisia. Then, the survey we lead next to the pharmaceutical laboratories in Tunisia allows us developing an index measuring their innovation capabilities and performances and, according to which, determining the impact of patentability. Combined to the theoretical contributions, the results of this empirical double dimensioned approach show that patentability is an incentive for innovation only if the firm (industry, economy) transforms from an “*innovation taker*” (clear imitator) towards an “*innovation maker*” (clear innovator). The empirical analysis shows that the Tunisian pharmaceutical industry is still at developed stages of an “*innovation taker*” (or clear imitator) industry. Subsequently, in the short run, drugs patentability, which is a legal obstacle to imitation, generates a negative impact on the pharmaceutical innovation in Tunisia; in this sense, it appears as a “*premature*” reform at this stage of development of the Tunisian pharmaceutical industry. However, in the long run, the impact depends on the efficiency of the SNIS in putting into effect alternative means to access new technologies by creating a dynamic of attraction towards pharmaceutical foreign investments “*innovation seeking*”. The theoretical developments, the empirical results and the lessons taught from foreign experiences suggest that this is as much realizable as the Tunisian state adopts a technological policy more targeted and better thought in a sense of creating a genuine “*market*” for pharmaceutical innovation, throughout valorizing the human capital and boosting the interactions between the public and private actors of the SNIS.

Key words: Patentability; knowledge-capital; pharmaceutical industry; innovation; sectoral national innovation system; technology transfer; Tunisia.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE PREMIERE	17
BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE : ETUDE THEORIQUE	17
INTRODUCTION	19
-1- CHAPITRE PREMIER	21
BREVETABILITE DES MEDICAMENTS : FONDEMENTS THEORIQUES	21
1.1- LES DEFAILLANCES DU « <i>FREE KNOWLEDGE MARKET</i> » COMME FONDEMENTS THEORIQUES DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS	23
1.1.1-Coûts et incertitude de la R&D, asymétrie de l'information et invention pharmaceutique	23
1.1.2-Appropriabilité des inventions pharmaceutiques	33
1.1.3-Défaillance du « <i>free knowledge market</i> » : Passager clandestin	40
1.2- LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS A L'ECHELLE MONDIALE COMME ARRANGEMENT INSTITUTIONNEL AUX DEFAILLANCES DU MARCHÉ DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE	46
1.2.1-Des arrangements institutionnels pour corriger les défaillances du marché de l'innovation	47
1.2.2-La brevetabilité des médicaments à l'échelle mondiale : un arrangement institutionnel nécessaire pour propulser l'invention pharmaceutique ?	62
CONCLUSION DU CHAPITRE	84
-2- CHAPITRE DEUXIEME	87
BREVETABILITE DES MEDICAMENTS, TRANSFERTS DE TECHNOLOGIE ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE : UNE APPROCHE SYSTEMIQUE	87
INTRODUCTION	87
2.1- LES DETERMINANTS DE L'INNOVATION DES FIRMES PHARMACEUTIQUES : CAPACITES ENDOGENES ET ROLE DES TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES	89
2.1.1-L'innovation comme moyen de compétitivité structurelle : déterminants et rôle de la brevetabilité	90
2.1.2-Stratégies de constitution du capital-savoir et incitation à l'innovation : accumulation versus valorisation	102
2.1.3-Transferts de technologies et incitation à l'innovation : rôle des capacités d'absorption	110
2.2- BREVETABILITE, TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES ET INNOVATION : UNE APPROCHE SYSTEMIQUE	123
2.2.1-Brevetabilité, transferts de technologie et innovation	124
2.2.2-Pour une approche systémique de l'innovation : rôle nuancé de la brevetabilité ?	149
CONCLUSION DU CHAPITRE	167

PARTIE DEUXIEME	171
ANALYSE EMPIRIQUE : ETUDE DU SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE ET METHODOLOGIE D'ENQUETE	171
INTRODUCTION	173
-3- CHAPITRE TROISIEME	175
LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : VERS UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION ?	175
INTRODUCTION	175
3.1- HISTORIQUE ET DEVELOPPEMENT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE TUNISIENNE : EVOLUTION DE LA POLITIQUE INDUSTRIELLE	177
3.1.1-Le secteur pharmaceutique tunisien de 1888 à 1986	177
3.1.2-Naissance et développement de l'industrie pharmaceutique tunisienne (depuis 1986)	191
3.2- EMERGENCE D'UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE : POTENTIEL D'INNOVATION ET IMPACT DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS	215
3.2.1-Les inputs de l'innovation	215
3.2.2-Consolidation de l'environnement des affaires : les ressources infrastructurelles, législatives et institutionnelles	230
3.2.3-Les performances de l'innovation pharmaceutique en Tunisie	252
CONCLUSION DU CHAPITRE	260
-4- CHAPITRE QUATRIEME	263
ENQUETE AUPRES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE : METHODOLOGIE EMPIRIQUE ET ANALYSE DES PREMIERS RESULTATS	263
INTRODUCTION	263
4.1- METHODOLOGIE DE L'ENQUETE EMPIRIQUE AUPRES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE	265
4.1.1-Phase pré-entretiens	266
4.1.2-Phase Per-Entretiens : Recueil des données	283
4.2- PHASE <i>POST-ENTRETIENS</i> DE L'ENQUETE : PROFIL DES LABORATOIRES CIBLES ET ANALYSE DES PREMIERES DONNEES	298
4.2.1-Les phases préliminaires du dépouillement du questionnaire	298
4.2.2-Analyse des données de l'enquête	302
CONCLUSION DU CHAPITRE	318
PARTIE TROISIEME	321
ANALYSE DES DONNEES DE L'ENQUETE, EVALUATION DU SSNI EN TUNISIE ET PERSPECTIVES DE « DECOLLAGE » DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE LOCALE DANS LE CADRE DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS	321
INTRODUCTION	323

-5- CHAPITRE CINQUIEME	325
ANALYSE DES DONNEES DE L'ENQUETE EMPIRIQUE : MESURE DES CAPACITES ET DES PERFORMANCES DE L'INNOVATION DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE ET IMPACT DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS	325
INTRODUCTION	325
5.1- POUR LA CONSTRUCTION D'UN INDICE TRIDIMENSIONNEL DE L'INNOVATION	327
5.1.1- Mesurer l'innovation : apports de la littérature économique	327
5.1.2- Structure de l'indice de l'innovation	331
5.2.3- Construction de l'indice de l'innovation	333
5.2- EVALUATION DES CAPACITES D'INNOVATION ENDOGENE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE	336
5.2.1- Les compétences humaines pharmaceutiques en Tunisie : une qualification mitigée	336
5.2.2- Les ressources financières de R&D	342
5.2.3- Les ressources matérielles et techniques	346
5.2.4- L'organisation interne de l'innovation	349
5.3- LES CAPACITES D'INNOVATION EXOGENES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE : INTENSITE DES TRANSFERTS DE TECHNOLOGIE ET CAPACITES D'ABSORPTION	353
5.3.1- Coopérations et transferts de technologies vers les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	353
5.3.2- Transferts de technologies via l'imitation dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	361
5.3.3- Transferts de technologies via l'IDE pharmaceutique en Tunisie	364
5.3.4- Les capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques enquêtés	375
5.4- EVALUATION DES PERFORMANCES DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : IMPACTS DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS	379
5.4.1- Evaluation des performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	379
5.4.2- Perspectives d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et impact de la brevetabilité des médicaments	391
CONCLUSION DU CHAPITRE	404
-6- CHAPITRE SIXIEME	407
FORCES ET FAIBLESSES DU SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE ET PERSPECTIVES DE « DECOLLAGE » DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE LOCALE	407
INTRODUCTION	407
6.1- UN BILAN MITIGE DU SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE	409
6.1.1- Efficacité des éléments liés aux capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	409

6.1.2- Efficacité des éléments liés à l'environnement des affaires en Tunisie _____	427
6.2- RECOMMANDATIONS POUR LA CONSOLIDATION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE DANS LE CADRE DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS : ENSEIGNEMENTS TIRES DES EXPERIENCES INTERNATIONALES _____	439
6.2.1- Brevetabilité des médicaments et innovation catching-up dans quelques pays émergents _____	439
6.2.2- Enseignements tirés pour le renforcement du SSNI en Tunisie _____	467
CONCLUSION DU CHAPITRE _____	479
CONCLUSION GENERALE _____	483
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES _____	495
ANNEXES _____	531

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1.1 Processus de R&D d'un nouveau médicament	25
Graphique 1.2 Incertitude et risque d'échec de la R&D pharmaceutique.....	29
Graphique 1.3 Profit et détérioration du bénéfice social en situation de monopole de brevet.....	59
Graphique 1.4 Evolution des dépenses de R&D et de l'innovation aux Etats-Unis : l'effet ciseaux.....	66
Graphique 1.5 Evolution du nombre de demandes de brevets dans le monde	80
Graphique 1.6 Evolution des Demandes de Brevets Pharmaceutiques dans le monde (1990-2007).....	81
Graphique 1.7 Evolution des demandes de brevets pharmaceutiques PCT par pays d'origine (2000-2009).....	83
Graphique 2.8 Modèle de « <i>Closed innovation</i> ».....	115
Graphique 2.9 Modèle d'« <i>Open innovation</i> ».....	116
Graphique 2.10 Le modèle interactif de l'innovation	150
Graphique 2.11 Etendue du système d'innovation.....	153
Graphique 3.12 Evolution du Nombre de Laboratoires fabricants de Médicaments en Tunisie (1987-2010).....	193
Graphique 3.13 Investissements Pharmaceutiques Cumulés en Tunisie (millions de dinars)	194
Graphique 3.14 Evolution du CA des Médicaments en Tunisie (2003-2007)	195
Graphique 3.15 Structure de la production locale de médicaments en Tunisie (1999-2008)	196
Graphique 3.16 Evolution des Importations de Médicaments en Tunisie - en valeur (1990-2008)	198
Graphique 3.17 Exportations Pharmaceutiques et des Médicaments en Tunisie en volume (1990-2008).....	200
Graphique 3.18 Taux de Mortalité Infantile en Tunisie (par 1000 naissances)	203
Graphique 3.19 Evolution des Dépenses de Santé par habitant en Tunisie (en \$).....	205
Graphique 3.20 Les débouchés de la Faculté de Pharmacie de Monastir	217
Graphique 3.21 Evolution du nombre d'étudiants en pharmacie en Tunisie (1987-2008)	221
Graphique 3.22 Evolution de la DIRD en pourcentage du PIB en Tunisie (1997-2009).....	224
Graphique 3.23 Répartition de la DIRD par source de financement en% (2000-2009).....	225
Graphique 3.24 Part des entreprises en % de la DIRD, comparaison internationale (2003)	226
Graphique 3.25 Evolution de la densité téléphonique pour 100 habitants en Tunisie (2004-2011)	233
Graphique 3.26 Evolution du nombre d'abonnements aux réseaux téléphoniques fixes et mobiles en Tunisie (en milliers) (2004-2011)	234
Graphique 3.27 Evolution de l'indice des brevets en Tunisie.....	242
Graphique 3.28 Répartition régionale des technopôles en Tunisie	247
Graphique 3.29 Configuration des technopôles en Tunisie	248

Graphique 3.30 Evolution des Publications Scientifiques en Tunisie (1981- 2007).....	252
Graphique 3.31 Evolution des documents scientifiques des chercheurs tunisiens (1996 - 2007).....	253
Graphique 3.32 Documents scientifiques dans la base de données SCOPUS en 2007.....	253
Graphique 3.33 Publications scientifiques pharmaceutiques en Tunisie en % (2002- 2004)	254
Graphique 3.34 Evolution du nombre de demandes de brevets déposés à l'INNORPI (1999- 2008)	255
Graphique 3.35 Evolution de la répartition des demandes de brevets par des résidents et des non- résidents en % (2000- 2006).....	256
Graphique 3.36 Répartition des demandes de brevets par Nationalité du déposant (2006).....	256
Graphique 3.37 Répartition des demandes de brevets tunisiens dans le monde (2006).....	257
Graphique 3.38 Répartition des demandes de brevets en des résidents par nature du déposant.....	258
Graphique 3.39 Brevets Pharmaceutiques Obtenus par des Tunisiens et des Américains (1995-2007)....	259
Graphique 5.40 Classement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon leur indice de l'innovation	385
Graphique 5.41 Ecart entre les capacités et les performances de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	387
Graphique 5.42 L'inefficience de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	388
Graphique 6.43 Distribution des dépenses de R&D sur les ministères en Tunisie en % (2005)	410
Graphique 6.44 Répartition des étudiants tunisiens et étrangers en pharmacie (en %) (1988-2008)	411
Graphique 6.45 Répartition des étudiants en pharmacie par cycle d'études (2006/2007)	417

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 2.1 Le capital-savoir	97
Schéma 2.2 Composantes du capital-savoir et processus d'innovation	100
Schéma 3.3 Circuit de Distribution des Médicaments en Tunisie avant l'Indépendance	182
Schéma 3.4 Le Circuit de Distribution des Médicaments en Tunisie de 1958 à 1986.....	189
Schéma 3.5 Le circuit de distribution des médicaments et des vaccins et allergènes en Tunisie (depuis 1989).....	197
Schéma 3.6 <i>Cursus de masters en pharmacie</i>	218
Schéma 3.7 <i>Cursus du résidanat en pharmacie</i>	219
Schéma 4.8 Problématique de la recherche.....	269
Schéma 4.9 Méthode de recueil de données mixtes : qualitatives et quantitatives	278
Schéma 5.10 Les facteurs clefs de succès des leaders de l'innovation pharmaceutique en Tunisie	390
Schéma 5.11 Transformation de l'industrie pharmaceutique.....	395
Schéma 6.12 Impact du nombre de producteurs sur l'incitation à l'innovation.....	422

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Phases de Développement d'une molécule	26
Tableau 1.2 Chronologie des inventions pharmaceutiques et de la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments dans les pays développés.....	71
Tableau 1.3 Nombre moyen de dépôts de brevets pharmaceutiques PCT par pays d'origine (2000-2009).....	82
Tableau 2.4 Les ressources internes et externes pour la constitution du capital-savoir	96
Tableau 2.5 Impact des brevets sur l'innovation en fonction de la menace d'imitation	129
Tableau 2.6 Impact des brevets sur le mode de transferts de technologie	146
Tableau 2.7 Répartition des Pharmaciens en Tunisie par Nationalité d'Origine (1952).....	181
Tableau 3.8 Structure des Dépenses des Ménages selon les Fonctions de Consommation (en %)	204
Tableau 3.9 Institutions de contrôle et d'encadrement de l'industrie pharmaceutique tunisienne	210
Tableau 3.10 Répartition des chercheurs, des laboratoires et des unités de recherche par domaine d'étude et par spécialité (2008)	223
Tableau 3.11 Les institutions de financement de la recherche en Tunisie	227
Tableau 3.12 Répartition des centres de recherche publics sur les ministères en Tunisie	244
Tableau 3.13 Nombre et spécialité des technopôles en Tunisie (2008)	245
Tableau 3.14 Structures de recherche et d'innovation du biotechpôle de Sidi Thabet	249
Tableau 4.15 Choix du mode d'administration du questionnaire	286
Tableau 4.16 Arbitrage entre entretiens individuels et entretiens collectifs	291
Tableau 4.17 Bilan des réponses des laboratoires enquêtés.....	303
Tableau 4.18 Récapitulatif des interviewés et leurs fonctions dans le laboratoire.....	306
Tableau 4.19 Répartition des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon la spécialisation	309
Tableau 4.20 Répartition des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon le domaine	309
Tableau 4.21 Formes de médicaments fabriqués en Tunisie	310
Tableau 4.22 Les principales classes thérapeutiques produites en Tunisie.....	311
Tableau 4.23 Classement de 2008 des Laboratoires Pharmaceutiques en Tunisie selon le CA (en milliers de dinars)	312
Tableau 4.24 Répartition des Laboratoires Pharmaceutiques en Tunisie (par nature de produits).....	314
Tableau 4.25 Classification des laboratoires tunisiens selon la taille	314
Tableau 4.26 Classification des laboratoires étrangers selon la taille.....	315
Tableau 4.27 Profil des filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie	316
Tableau 4.28 Nombre de filiales pharmaceutiques tunisiennes à l'étranger	317
Tableau 5.29 Evolution des indicateurs de l'innovation	329

Tableau 5.30 Les indicateurs composant l'indice de l'innovation.....	334
Tableau 3.31 Répartition des ressources humaines dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie par fonction et par origine (2009).....	338
Tableau 5.32 Appréciation de la qualification des compétences humaines en Tunisie	340
Tableau 5.33 Identification des critères d'appréciation des compétences humaines par les laboratoires pharmaceutique en Tunisie	341
Tableau 5.34 Activité de R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	342
Tableau 5.35 Les sources de financements de la R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	343
Tableau 5.36 Evolution des dépenses de R&D pharmaceutiques	344
Tableau 5.37 Part des dépenses de R&D dans le chiffre d'affaires (en %)	345
Tableau 5.38 Approvisionnement en matières.....	346
Tableau 5.39 Approvisionnement en équipements	347
Tableau 5.40 Approvisionnement local en dispositifs de production et en article de conditionnement	347
Tableau 5.41 Types d'entraves à l'approvisionnement.....	348
Tableau 5.42 Continuité de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	350
Tableau 5.43 Etendue de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	350
Tableau 5.44 Structuration de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutique en Tunisie	351
Tableau 5.45 Nationalités et statuts des participants dans le capital des laboratoires pharmaceutiques tunisiens.....	355
Tableau 5.46 Contrats de licence conclus par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	356
Tableau 5.47 Nature de connaissance et technologies transférées via les licences conclues par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	357
Tableau 5.48 Coopérations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	358
Tableau 5.49 Nationalité des coopérants avec des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	359
Tableau 5.50 Coopérations entre laboratoires pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies en Tunisie	360
Tableau 5.51 Evolution de la composition moyenne du portefeuille de médicaments des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (en %).....	361
Tableau 5.52 Coopérations entre les filiales étrangères, laboratoires pharmaceutiques et organismes publics et privés tunisiens.....	365
Tableau 5.53 Structure de l'emploi dans les laboratoires pharmaceutiques étrangers en Tunisie	369
Tableau 5.54 Les déterminants de la multinationalisation des laboratoires Enquêtés	371
Tableau 5.55 Appréciation des avantages comparatifs de la Tunisie par les filiales pharmaceutiques enquêtées	373
Tableau 5.56 Appréciation de l'intensité technologique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	376
Tableau 5.57 Sources d'accès aux molécules génériquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (en fréquence de citations).....	377
Tableau 5.58 Innovation de médicaments dans les laboratoires pharmaceutiques et entreprises de	380

Tableau 5.59 Nature des innovations de médicaments au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	381
Tableau 5.60 Portée des innovations de médicaments dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	382
Tableau 5.61 Importance de la protection des brevets pour les IDE pharmaceutiques en Tunisie	392
Tableau 5.62 Appréciation de la protection des brevets par les IDE pharmaceutiques en Tunisie	393
Tableau 5.63 Médicaments origine des innovations mineures effectuées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	394
Tableau 5.64 Importance de la brevetabilité comme incitation à l'innovation pur les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	397
Tableau 5.65 Perspectives de coopération de R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	398
Tableau 5.66 Stratégies de production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	399
Tableau 5.67 Perspectives d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	400
Tableau 5.68 Perspectives de production de « <i>génériques plus</i> » des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	400
Tableau 5.69 Impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologies en Tunisie	402
Tableau 6.70 Les ressources humaines : un atout affirmé pour l'innovation pharmaceutique en Tunisie	412
Tableau 6.71 Classement des universités tunisiennes et maghrébines selon <i>l'ARWU</i>	413
Tableau 6.72 Champs d'interactions entre l'université et les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	415
Tableau 6.73 Fréquence d'apparition de la variable ressources financières comme entrave à l'innovation pharmaceutique en Tunisie	419
Tableau 6.74 Exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.....	424
Tableau 6.75 Performances d'exportation des laboratoires à participation étrangère.....	425
Tableau 6.76 Principales destinations des exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	426
Tableau 6.77 Appréciation de la qualité de l'infrastructure logistique et de communication par les laboratoires enquêtés	428
Tableau 6.78 Institutions tunisiennes évoquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et nature des interactions	429
Tableau 6.79 « Facilité de faire des affaires » dans les pays de l'OCDE et quelques PED.....	433
Tableau 6.80 Caractéristiques saillantes de l'évolution de l'industrie pharmaceutique indienne.....	440
Tableau 6.81 Aperçu sur les investissements pharmaceutiques étrangers de R&D en Chine	449
Tableau 6.82 Effet des brevets sur l'innovation pharmaceutique en fonction de la menace d'imitation	458
Tableau 6.83 L'industrie pharmaceutique en Tunisie et en Jordanie : chiffres clefs	461
Tableau 6.84 Entraves au financement de l'innovation évoquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie	471

LISTE DES ENCADRES

Encadré 1.1.....	64
Encadré 1.2.....	70
Encadré 1.3.....	77
Encadré 2.4.....	127
Encadré 3.5.....	179
Encadré 3.6.....	187
Encadré 3.7.....	233
Encadré 3.8.....	235

GLOSSAIRE

ADPIC	Aspects de droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
Afssaps	Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCSEP	Agence Nationale du Contrôle Sanitaire et Environnemental des produits
CA	Chiffre d’Affaires
CBO	Congressional Budget Office
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CNPV	Centre National de la Pharmacovigilance
DIP	Directions de l’Inspection Pharmaceutique
DIRD	Dépenses Intérieures de Recherche et Développement
DPM	Direction de la Pharmacie et du Médicament
EPO	European Patent Office
FDA	Federal Drug Administration
FMN	Firme Multinationale
IDE	Investissement Direct Etranger
INNORPI	Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle
INS	Institut National de la Statistique

LNCM	Laboratoire National du Contrôle du Médicament
MDCI	Ministère du Développement et de la Coopération Internationale
MERST	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et de la Technologie de Tunisie
MIT	Ministère de l'Industrie et de la Technologie de Tunisie
MPCI	Ministère de la Planification et de la Coopération Internationale
MSP	Ministère de la Santé Publique de Tunisie
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMPI	Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over-The-Counter
PED	Pays en Développement
PhCT	Pharmacie Centrale de Tunisie
PIB	Produit Intérieur Brut
PNB	Produit National Brut
R&D	Recherche et Développement
UPOV	Union Internationale pour la Protection des Obtentions Végétales.
USPTO	United States Patent and Trademark Office.
SNI	Système National d'Innovation
SSI	Système Sectoriel d'Innovation
SSNI	Système Sectoriel National d'Innovation

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le brevet est un droit de propriété intellectuelle (DPI)¹. Il confère à son titulaire un monopole temporaire en vertu duquel il est en mesure d'interdire aux tiers d'exploiter son invention brevetée pour des fins commerciales, sans sa préalable autorisation (**OMC, ADPIC, 1994**). Depuis la fin du XIX^{ème} siècle², les brevets connaissent des mutations profondes dans le sens d'un renforcement de leur étendue tant géographique que de contenu. Le fait le plus marquant de leur évolution demeure, pourtant, la signature en 1994, des accords sur les Aspects de Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) dans le cadre des négociations instituant l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC).

A travers ces accords, la brevetabilité (i.e. la reconnaissance des brevets) a connu un renforcement de double dimension : de contenu et géographique. Selon la première -de contenu-, la brevetabilité de « *produits* » est reconnue dans tous les domaines de la technologie (**ADPIC, Art.27, Parag.1**), dont le secteur pharmaceutique. Selon la deuxième dimension -géographique-, les accords ADPIC sont appliqués dans tous les pays membres de l'OMC, dont les pays en développement (PED). La brevetabilité des « produits pharmaceutiques » est dès lors reconnue dans « tous les pays membres de l'OMC³ ». Un produit pharmaceutique regroupe « *toute substance ou combinaison de substances, organiques ou inorganiques, utilisées pour traiter, soulager ou prévenir les maladies ou symptômes de maladies chez l'homme et l'animal. Sont également visées les substances ou combinaisons de substances utilisées dans le cadre du diagnostic* » (**Loi N° 93 du 20 mai 1994, chapitre 2, article 5**). Les produits pharmaceutiques peuvent alors être appréhendés au sens des « médicaments », définis comme des substances ou combinaison de substances

¹ Annexe 0.1.

² La signature de la convention de Paris sur la propriété industrielle constitue la première initiative d'harmonisation des systèmes de brevets à l'échelle internationale.

³Par opposition aux procédés pharmaceutiques, qui constituent la méthode ou la technique par laquelle un produit pharmaceutique est développé, les produits pharmaceutiques étaient exemptés de brevetabilité dans la quasi-totalité des PED avant l'entrée en vigueur des accords ADPIC (*cf.* chapitre premier).

« possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**Code de la Santé Publique, Art. L.5111-1**). Ainsi, dans le cadre de cette recherche, les produits, le secteur, l'industrie, les firmes, les brevets, pharmaceutiques sont entendus au sens du secteur, de l'industrie, des firmes, des brevets, de médicament.

De par le lien étroit entre ces produits et la santé des êtres vivants (en particulier humains), la problématique de leur brevetabilité a revêtu une dimension sociale ayant ravivé le débat déjà soulevé sur la légitimité des accords ADPIC dans les PED ; un débat qui ne semble pas atténué par les prérogatives accordées à ces pays pour leur application (*e.g.* des périodes transitoires plus étendues dans les PED⁴). Dès lors, il y a eu un développement notable des travaux théoriques et empiriques traitant des conséquences de la brevetabilité des médicaments dans les PED. Si cette question a beaucoup été analysée dans une optique sociale *i.e.* en termes d'accessibilité des populations à revenus limités aux produits pharmaceutiques brevetés, elle est nettement moins étudiée dans une optique économique *i.e.* en termes de l'impact sur l'innovation pharmaceutique dans les PED. Cette problématique demeure ainsi jusqu'à lors peu explorée dans la littérature économique.

L'innovation est à l'origine appréhendée au sens étroit de l'innovation technologique *i.e.* la mise sur le marché d'une invention (innovation de produit) ou l'utilisation de nouveaux procédés en vue de produire et de commercialiser une invention (innovation de procédé) (**Earl et Gault, 2006**). Avec la nouvelle théorie de l'innovation (**Schumpeter**), son étendue a franchi de nouvelles frontières. Définie comme « *une combinaison nouvelle des*

⁴L'application des dispositions des accords ADPIC à l'échelle nationale est effectuée sur une période transitoire comptée depuis l'adhésion du pays à l'OMC et qui s'élève à un an pour les pays développés et à 5 ans dans les PED. Cinq années additionnelles sont accordées aux pays membres pour appliquer la brevetabilité dans les domaines de la technologie qui n'étaient pas brevetables avant la signature des ADPIC, ce qui est le cas des « produits » pharmaceutiques dans la quasi-totalité des PED (*cf.* chapitre premier).

ressources de production » (Schumpeter, 1911)⁵, elle peut donc prendre différentes formes : technologique, organisationnelle, de marché.

Dans le cadre de cette recherche, notre intérêt central est d'analyser les conséquences de la brevetabilité des médicaments i.e. de « produits » sur l'innovation dans le secteur pharmaceutique dans les PED. Ainsi, étant donné qu'un brevet, nous le rappelons, est accordé sur une invention, l'innovation est appréhendée, dans le cadre de cette recherche, au sens « traditionnel » et étroit du terme i.e. au sens de « l'innovation technologique de produit ». La définition retenue de l'innovation est celle développée par le manuel d'Oslo et qui l'appréhende au sens de « *la mise au point/commercialisation d'un produit plus performant dans le but de fournir au consommateur des services objectivement nouveaux ou améliorés* » (Manuel d'Oslo, 1993, p.9).

Adaptée au secteur ici étudié, nous entendons par *innovation pharmaceutique, le développement (invention) et la commercialisation (innovation) d'un médicament plus performant dans l'objectif de procurer des effets thérapeutiques et/ou techniques « objectivement » nouveaux ou améliorés, abstraction faite de l'étendue de la nouveauté et de l'inventivité de ces innovations (i.e. qu'elles soient incrémentales ou radicales*⁶).

Sous cet angle particulier, la question de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique dans les PED, s'avère d'une acuité particulière dans ces pays. D'une part, l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments est, en effet, une réforme récente pour la quasi-totalité des PED (depuis 2005). D'autre part, elle y pose des enjeux majeurs, compte tenu de l'importance de l'innovation en tant que source de compétitivité (i.e. moyen de contournement de la concurrence) et donc de croissance et de développement économique, tant des firmes que des pays, tant développés qu'en développement.

Face à une concurrence mondialisée, la course à la connaissance, à la science et à la technologie en vue de l'innovation, est un enjeu primordial pour toutes les économies

⁵ Schumpeter (1911) distingue cinq catégories d'innovation : “*The introduction of new goods (...), new methods of production (...), the opening of new markets (...), the conquest of new sources of supply (...) and the carrying out of a new organization of any industry*”.

⁶ La définition de l'étendue de l'innovation pharmaceutique est présentée en détail dans le deuxième chapitre de cette recherche.

contemporaines (Uzunidis, 2004 ; Laperche, 2008 ; Foray, 2009). Ceci justifie le fait que de nombreux PED, comme la Tunisie, s'attèlent depuis récemment à mettre en place des politiques économique, industrielle et de l'innovation, ayant pour objectif de renforcer leurs capacités et leurs performances de l'innovation. Ces politiques concrétisent un but de créer une dynamique d'avantages internes en mesure de construire un tissu d'entreprises industrielles locales et étrangères économiquement performantes, compétitives et innovantes.

Par ailleurs, c'est en fonction des objectifs de la politique économique du pays que l'accent en termes de propulsion de l'innovation locale est mis sur certains secteurs prioritaires, en général ceux à forte valeur ajoutée, tels que le secteur pharmaceutique en Tunisie.

L'importance des enjeux de la brevetabilité des médicaments pour l'innovation pharmaceutique dans un PED, comme la Tunisie, est alors de nouveau confirmée. Dans ce sens, l'industrie pharmaceutique tunisienne représente un cas d'étude intéressant de cette problématique. Ceci s'explique par trois facteurs : le premier est lié au potentiel de croissance notable de l'industrie pharmaceutique tunisienne (soit une moyenne de 12%) depuis les vingt dernières années (i.e. depuis sa naissance). Le deuxième relève de la politique industrielle et de l'innovation tunisienne qui place la promotion de la recherche et développement (R&D) dans le secteur de la santé (donc, entre autres, le secteur pharmaceutique) parmi ses objectifs prioritaires. Enfin, le troisième facteur explicatif de l'intérêt de l'industrie pharmaceutique tunisienne comme cas d'étude consiste au fait que la brevetabilité des médicaments en Tunisie constitue une réforme récente (entrée en vigueur depuis janvier 2006) ; l'étude de ses enjeux sur l'activité d'innovation locale est donc une question d'une grande acuité. A ce titre, la question qui se pose est :

Est ce que et dans quelle mesure la brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie ?

A priori, il est difficile de formuler une réponse systématique ou universelle à cette question centrale, qui constitue la problématique de notre recherche. L'innovation est, en effet, un processus complexe qui met en exploitation différents facteurs et est influencé par les interactions imbriquées de nombreux acteurs. En cerner l'impact isolé de la brevetabilité

semble donc une question problématique, confirmée par les débats révélés dans les développements théoriques sur le sujet.

Ce débat oppose deux réflexions : alors que la première souligne les avantages de la libre concurrence dans la création d'une dynamique d'innovation, la deuxième justifie l'intervention publique, sous forme de la création de situations monopolistiques artificielles, à travers la brevetabilité. Ces situations permettent de contourner les défaillances d'un marché libre de l'innovation (et qui peut être perçue comme un ensemble de technologies, informations, connaissance). Ces défaillances, liées à la nature « publique » ou « non-rivale » (**Arrow, 1962**) de l'invention, à l'incertitude et aux coûts inhérents au processus de l'innovation, concourent dans l'émergence d'un comportement de « *passagers clandestins* » susceptible d'induire un sous-investissement en innovation. Dans cette optique, la brevetabilité se présente comme un « *arrangement institutionnel* » (**Arrow, 1962**) en mesure de suppléer ces défaillances et de promouvoir l'activité de l'innovation. Mais, en même temps, la brevetabilité semble à l'origine de distorsions de prix et de frein à l'innovation cumulative (i.e. celle issue d'innovations antérieures).

Dans ce sens, la littérature économique semble apporter des réponses ambivalentes quant à la relation entre la brevetabilité et l'innovation. Cette ambivalence s'explique par la diversité des facteurs qui influencent le déroulement de l'innovation et qui apparaissent tant à l'échelle microéconomique qu'à l'échelle macroéconomique et mésoéconomique.

A l'échelle microéconomique, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation au sein d'une firme est perçu au niveau de trois plans. Sur le premier plan, l'impact de la brevetabilité sur l'incitation à l'innovation d'une firme dépend de son orientation stratégique i.e. si et dans quelle mesure elle place l'innovation parmi ses objectifs de développement. Sur le deuxième plan, il dépend de ses capacités d'innovation endogène i.e. si et dans quelle mesure elle dispose des déterminants nécessaires pour investir en innovation en interne. Sur le troisième plan, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation dépend également des capacités d'innovation exogène de la firme i.e. ses capacités à attirer et absorber des technologies extérieures en vue de les intégrer dans son patrimoine interne de connaissance

et de technologies et/ou de collaborer avec des acteurs extérieurs pour investir en innovation (i.e. en externe).

A l'échelle macroéconomique (et mésoéconomique), l'impact de la brevetabilité sur l'incitation à l'innovation d'une firme (et de l'ensemble des firmes et organismes constituant l'économie ou l'industrie) dépendrait, dans une grande mesure, de l'efficacité du « système national d'innovation » (**Lundvall, 1985 ; 1992**) et du « système sectoriel d'innovation » (**Breschi et Malerba, 1997 ; Malerba, 2002 ; 2005**). Désignant l'ensemble des institutions (industrielles, économiques, financières, sociales, administratives, etc.) qui contribuent directement ou indirectement à l'avènement, au déroulement et à la réussite (ou l'échec) du processus de l'innovation dans un pays (dans une industrie), le système d'innovation joue un rôle primordial dans le développement des capacités d'innovation tant endogène (via le renforcement des capacités internes des firmes) qu'exogène (via la dynamisation des transferts de technologies locaux et en provenance de l'étranger).

Les éléments de la théorie économique, d'une part, et les apports de la littérature empirique, d'autre part, soutiennent que la brevetabilité (ou '*pratiques monopolistiques*' selon Schumpeter) constituent un vecteur d'investissement en innovation dans les secteurs intensifs en technologie, tels que l'industrie pharmaceutique (**Mansfield, 1986**).

Ceci serait d'autant plus vérifié que l'Etat place l'innovation pharmaceutique au cœur des objectifs prioritaires de sa politique de développement et institue le cadre macroéconomique, légal, institutionnel... favorable pour la promotion de la R&D dans ce secteur. Sur ce plan, la Tunisie s'est engagée depuis les années 1990 dans l'établissement et le renforcement d'un système d'innovation axé sur la promotion des secteurs en croissance et à forte valeur ajoutée, qui plus sont d'un intérêt social particulier, tels que le secteur pharmaceutique. La politique industrielle et technologique mise en place à cet effet depuis une décennie est axée sur le renforcement des capacités d'innovation endogène et les transferts de technologie dans le secteur, notamment en provenance de l'étranger (entre autres, via l'amélioration de son attractivité vis-à-vis des investissements directs étrangers - IDE- pharmaceutiques).

Globalement, les apports de la théorie économique soulignant les avantages de la brevetabilité pour l'incitation à l'innovation, d'une part, et le contexte de l'industrie pharmaceutique et de la politique industrielle et de l'innovation en Tunisie, permettent de formuler trois hypothèses autour desquelles s'articule cette recherche.

H₁- La brevetabilité des médicaments est un facteur d'incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie ;

H₂- La brevetabilité des médicaments est un vecteur de transferts de technologie dans le secteur pharmaceutique en Tunisie ;

H₃- Le système d'innovation est un élément incitatif à l'innovation pharmaceutique endogène et aux transferts de technologie dans le secteur.

Afin de tester la validité de ces hypothèses nous adoptons une approche de double dimension : théorique et empirique. Alors que sur le plan théorique notre approche se réfère aux contributions de la théorie économique sur la relation entre la brevetabilité et l'innovation, sur le plan empirique, elle repose, dans un premier temps, sur une étude générale du secteur pharmaceutique tunisiens (évolution, indicateurs, cadre légal et réglementaire, etc.) et, dans un second temps, sur une analyse plus approfondie concrétisée par une enquête auprès des laboratoires pharmaceutiques installés en Tunisie. En retenant cette logique, notre recherche se compose de six chapitres répertoriés en trois grandes parties.

La première partie a pour objet de conceptualiser un cadre théorique de la relation entre la brevetabilité et l'innovation, dans une approche qui oscille entre le général et le particulier (industrie pharmaceutique). Dans le premier chapitre, il s'agit de déterminer les fondements théoriques de la brevetabilité. Cette première partie de l'analyse se déroule dans un double objectif. D'abord, nous nous basons sur les concepts de la théorie économique pour mettre en exergue la défaillance d'un marché libre de la connaissance et de l'innovation (*free knowledge market*) i.e. une situation où les résultats de l'innovation sont accessibles sans coûts supplémentaires à tous les acteurs de l'économie. Ensuite, nous nous référons aux arguments des courants interventionnistes afin de montrer l'intérêt d'une intervention

publique, à travers la brevetabilité, en vue de suppléer les défaillances du free market knowledge et de propulser les investissements en innovation (pharmaceutique).

Les fondements de la brevetabilité découleraient donc principalement (non exclusivement) des apports de la théorie du bien-être (**Arrow, 1962**). Plus particulièrement, nous soulignons la particularité de la caractéristique non-rivale de la connaissance, de l'information, des inventions pour montrer qu'en l'absence de mesures correctives (telles que les brevets), l'incitation à l'innovation pharmaceutique est pénalisée par l'émergence de comportements de « passagers clandestins » qui, généralisés, se traduiraient par un sous investissement en innovation dans le secteur. D'autres concepts, tels que l'incertitude (**Hayek, 1945**), les externalités (**Griliches, 1979**) et les coûts (**Nelson, 1959 ; Arrow, 1962**) inhérents à l'investissement en R&D et en innovation, sont également utilisés dans cette même perspective. Au fur et à mesure de l'analyse, les arguments théoriques sont appuyés par des éléments factuels tirés de l'industrie pharmaceutique (*e.g.* l'importance des coûts, la longueur du processus de la R&D pharmaceutique ainsi que l'incertitude liée aux résultats escomptés) en vue de consolider notre argumentation et la cibler sur le secteur étudié.

Ce premier volet de l'étude nous servira d'une assise théorique pour analyser, dans un deuxième volet, les arguments explicatifs de la signature des accords ADPIC et notamment de leur extension aux produits pharmaceutiques et aux PED. A ce niveau, nous analysons l'évolution des paradigmes technologiques dans l'industrie pharmaceutique mondiale conjointement à celle du cadre légal et réglementaire qui la régit ainsi qu'aux mutations économiques, politiques, sociales qui influencent (ou mènent) les changements paradigmatiques dans cette industrie. L'accent sera mis sur le décalage de développement économique et technologique entre les pays développés et ceux en développement afin de dégager des éléments explicatifs qui consolident l'analyse des conséquences des ADPIC (en particulier au regard de la brevetabilité des médicaments), sur l'innovation pharmaceutique et qui fait l'objet du deuxième chapitre.

Ainsi, dans le second chapitre, nous analysons l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique dans deux perspectives : impact *ex ante* à l'innovation (i.e. sur l'incitation

à l'innovation) et impact *ex post* à l'innovation (i.e. efficacité de la protection par brevet et impact sur l'innovation cumulative). Dans cet objectif, nous adoptons, dans un premier temps, une approche microéconomique, afin d'identifier les déterminants de l'innovation i.e. les facteurs qui incitent une firme à innover. Ceux-ci sont analysés à travers le concept du « *capital-savoir* » et qui constitue l'ensemble des ressources informatiques, cognitives, techniques, scientifiques, internes et externes produites, acquises, absorbées et systématisées par une firme en vue d'être utilisées dans le processus de production de la valeur (**Laperche, 2008 ; 2011**). Selon que les stratégies d'une firme sont axées sur l'accumulation du capital-savoir (i.e. l'exploration de nouvelles technologies et connaissances et/ou l'exploitation de celles existantes) ou sur la valorisation de leur capital-savoir existant (i.e. stratégies commerciales, juridiques) il est opportun de déterminer si et dans quelle mesure la firme est orientée vers l'innovation (*innovation seeking* ou *innovation oriented*).

Conjointement à ces éléments, nous discutons de l'importance, de l'utilité et de l'efficacité du brevet comme outil de protection des inventions pour une firme afin de déterminer l'impact de la brevetabilité sur son incitation (à), ses capacités et ses performances de l'innovation. Cette analyse effectuée d'un point de vue des firmes titulaires éventuelles du brevet sera complétée par une analyse de l'impact de la brevetabilité sur l'incitation et les capacités d'innovation des firmes non titulaires du brevet ; la problématique est à ce niveau discutée au regard de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation cumulative et sur la diffusion de la connaissance dans l'économie.

Ceci constitue un volet important de l'analyse étant donné le rôle des ressources externes dans la constitution du capital-savoir des firmes, en particulier pharmaceutiques (fusions et acquisitions -F&A-, coopérations de recherche, etc.). L'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique dépend ainsi également de son impact sur les transferts de technologies dans le secteur. En identifiant les différents modes de transferts de technologie, nous nous basons sur les apports de la théorie économique et de la littérature empirique afin de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologies. Nous démontrerons que, outre l'influence de la brevetabilité, ces transferts sont conditionnés par le niveau des capacités d'absorption des firmes réceptrices,

lesquelles sont conditionnées à leur tour par l'efficacité du système d'innovation (Freeman, 1987 ; Lundvall, 1992) ; à ce niveau, c'est une approche systémique que nous adoptons en vue de déterminer l'importance et la nature du rôle joué par la brevetabilité (des médicaments) dans le développement de l'innovation (pharmaceutique).

Si une approche théorique est nécessaire pour comprendre les fondements de la brevetabilité (des médicaments) et *a priori* déterminer les différents facteurs qui influencent son impact sur l'innovation (pharmaceutique), elle demeure hypothétique et ne semble pas pour autant suffisante pour pouvoir fournir des éléments factuels qui nous permettraient de répondre à la problématique de notre recherche d'autant plus qu'elle est ciblée sur un cas particulier, celui de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Il est donc judicieux d'adopter une approche complémentaire, empirique, en vue de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

La deuxième partie de cette recherche constitue le premier volet de notre approche empirique. Son objectif est de cibler les conclusions tirées de l'étude théorique sur le cas de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Le troisième chapitre correspondra alors, dans un premier temps, à une présentation de l'historique et l'évolution depuis l'officialisation du métier du pharmacien (i.e. la création d'un secteur pharmaceutique en Tunisie) dans la fin du XIX^{ème} siècle jusqu'à la libéralisation de l'industrie pharmaceutique en 1987. Tout au long de ce chapitre, sera présentée l'évolution de la politique industrielle mise en œuvre par l'Etat tunisien au regard du secteur pharmaceutique local. Cette analyse, qui se réfère aux objectifs et contenu des plans de développement économique successifs adoptés depuis 1962 en Tunisie, permettra de définir et de comprendre l'orientation de la stratégie de l'Etat tunisien envers l'industrie pharmaceutique tunisienne (e.g. si l'accent est mis sur la production, sur l'import-substitution, sur la promotion de l'exportation, etc.) ayant mené à l'émergence d'un système sectoriel (pharmaceutique) d'innovation en Tunisie.

Dans un second temps, sur la base de la législation tunisienne sur la propriété industrielle, l'accent sera mis sur l'analyse de l'évolution et du potentiel de protection du système de brevet dans le secteur pharmaceutique en Tunisie. Cette analyse s'inscrira dans le cadre de

l'analyse du potentiel d'innovation pharmaceutique en Tunisie à travers une analyse descriptive du système sectoriel d'innovation en Tunisie. Dans ce cadre, seront soulignés les efforts déployés par l'Etat tunisien en vue d'instituer un cadre éducationnel, institutionnel, légal, financier, infrastructurel, etc. favorable à l'investissement en R&D et à l'attraction des technologies étrangères dans le secteur pharmaceutique ; il s'agit donc d'une analyse des éléments fondateurs du système sectoriel d'innovation en Tunisie en vue d'évaluer le potentiel d'innovation pharmaceutique locale (capacités et performances de l'innovation).

En revanche, bien qu'éclairante, cette analyse n'est pas suffisante pour apporter une réponse exhaustive à la problématique de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Ainsi, dans la même logique de l'étude théorique, le traitement de cette problématique requiert également l'adoption d'une approche complémentaire microéconomique, qui nous permettrait d'évaluer *l'innovation orientation* des firmes pharmaceutiques en Tunisie, d'estimer leurs capacités et leurs performances d'innovation endogène et exogène et de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur leur incitation (à) et leurs perspectives d'innovation.

La nature des données sollicitées, d'une part, et le nombre limité de la population à étudier, d'autre part, ont amené le choix vers l'adoption d'une enquête qualitative concrétisée par un questionnaire administré lors des entretiens menés auprès des 32 laboratoires constituant l'industrie pharmaceutique en Tunisie. La présentation de la méthodologie de l'enquête (phases pré et post entretiens) fera l'objet de la première section du quatrième chapitre, tandis que sa deuxième section, correspondant aux phases post entretiens, sera consacrée au dépouillement des données collectées et à la présentation descriptives des laboratoires enquêtés. L'objectif de l'enquête ne se limite pas à la mesure du potentiel d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, mais s'étend également à l'évaluation de l'efficacité du système d'innovation en Tunisie à travers l'estimation de la nature et de l'intensité des interactions technologiques et de recherche entre ces laboratoires et avec d'autres entités administratives, techniques, de recherche académiques, etc. du système.

Ciblant la problématique sur le cas de l'industrie pharmaceutique tunisienne, cette deuxième partie de la recherche représente le chaînon qui relie le volet théorique et celui empirique de notre étude et introduit à l'analyse des résultats de l'enquête.

La troisième partie de la thèse, composée également de deux chapitres, en constitue la contribution majeure. Dans le cadre de cette partie, nous tentons d'apporter des réponses à la problématique de recherche en testant la validité des hypothèses précédemment posées. Les conclusions tirées à partir de cette analyse nous permettront de tester la validité des hypothèses posées. Dans le cinquième chapitre, l'objectif est de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'incitation, les capacités et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques enquêtés. Se baser exclusivement sur le nombre de brevets déposés comme indicateur de l'innovation de ces laboratoires est de nature à remettre en cause la pertinence de la problématique dans un PED comme la Tunisie. Or, toute innovation n'est pas brevetable et/ou brevetée. Afin de pouvoir cerner le potentiel d'innovation pharmaceutique effective en Tunisie, nous nous référons aux apports de la littérature économique (**Hollenstein, 1996 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Provance, 2008**) pour définir et construire un *indice de l'innovation* adapté aux caractéristiques de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Cet indice sera conçu en sorte de mesurer les capacités et les performances de l'innovation endogène (mesure des capacités internes d'innovation) et exogène (mesure des flux de transferts de technologie) des laboratoires enquêtés. Il nous permettra donc de déterminer l'impact de la brevetabilité sur leur incitation, leurs capacités et leurs performances de l'innovation et donc de tester la validité de la première hypothèse de notre recherche.

La validation des deux autres hypothèses fera, par contre, l'objet du sixième chapitre et dernier chapitre de la thèse et dans le cadre duquel nous nous basons sur les résultats de l'analyse descriptive effectuée dans le troisième chapitre, conjointement aux apports de l'enquête empirique, afin de dresser un bilan d'évaluation de l'efficacité du système sectoriel d'innovation en Tunisie en matière de dynamisation des transferts de technologies et de propulsion de l'innovation pharmaceutique locale. La pertinence de ce bilan d'évaluation sera mieux estimée en positionnant le système sectoriel d'innovation en Tunisie par rapport à d'autres pays émergents.

Le choix de ces pays repose concomitamment sur deux ensembles de critères. Le premier consiste en ce que l'évolution actuelle de l'industrie pharmaceutique tunisienne présente des caractéristiques (industrielles et législatives i.e. en matière de brevetabilité des médicaments) similaires à celles perçues à l'émergence des industries pharmaceutiques des pays sélectionnés. Récemment, celles-ci réalisent des performances d'innovation croissantes, tant en termes d'attractivité vis-à-vis à des IDE pharmaceutiques de R&D qu'en termes d'innovation endogène ; c'est ce qui correspond au deuxième ensemble des critères sur lequel se base le choix des pays étudiés, à savoir, l'Inde, le Brésil, la Chine et la Jordanie.

Ainsi, dans un premier temps, l'étude de la transition progressive de ces industries pharmaceutiques d'industries imitatrices vers des industries *innovation oriented* permettra d'estimer son impact sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie, au niveau tant statique que dynamique. Dans un second temps, les enseignements qui peuvent être tirés de cette analyse comparative, d'une part, et les conclusions tirées de notre analyse théorique et empirique, d'autre part, sont autant d'éléments qui nous permettront de formuler un ensemble de recommandations qui s'inscriront dans un objectif de consolider les atouts du système d'innovation en Tunisie et d'en suppléer les lacunes. Dans ce sens, nous tentons de conceptualiser un « modèle d'innovation » que pourrait suivre la Tunisie pour impulser l'innovation pharmaceutique locale et accélérer le processus de « décollage » (*take off*) et éventuellement, le « rattrapage » (*catching up*) de son système d'innovation.

A l'issue de notre étude, et sur la base de conclusions tirées de l'étude théorique et de l'analyse empirique, il sera opportun de discuter la faisabilité et la légitimité de ces recommandations dans un contexte politico-économique local et régional en transformation et qui posent autant d'opportunités que de menaces au développement de l'innovation pharmaceutique et de l'économie tunisienne dans sa globalité.

PARTIE PREMIERE

**BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET
INNOVATION PHARMACEUTIQUE :
ETUDE THEORIQUE**

INTRODUCTION

Hormis les Etats-Unis, jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, la brevetabilité des médicaments n'était pas reconnue dans les pays développés. Depuis, un mouvement progressif de renforcement des législations nationales sur les brevets, a été caractérisé par l'extension de la brevetabilité aux médicaments dans un nombre important de pays européens. Au-delà de ces réformes individuelles, la signature des accords ADPIC, qui définissent des standards minimum en matière de protection des brevets (des DPI en général), a pour objectif d'harmoniser et d'étendre la brevetabilité dans tous les pays membres de l'OMC et à tous les domaines de la technologie, dont l'industrie pharmaceutique.

De toute évidence, les caractéristiques, les objectifs et les stratégies de développement économique et en matière d'industries pharmaceutiques varient d'un pays à un autre, et notamment entre les pays développés et ceux en développement. Quelles sont donc les facteurs qui expliquent *l'homogénéisation* des normes de protection des brevets dans des groupes de pays économiquement, politiquement, socialement, *hétérogènes* ? Il s'agit d'une interrogation clef dont la réponse permet de mieux cerner les fondements théoriques de la brevetabilité des médicaments.

En effet, une réponse plausible semble *a priori* apparaître dans la théorie économique qui souligne l'importance de la brevetabilité comme moyen de contourner les défaillances du marché des biens publics que sont la technologie, la connaissance, l'information, etc. incorporées dans les inventions, en l'occurrence pharmaceutiques. Si l'extension de la brevetabilité des médicaments dans les pays développés se justifie par l'essor des inventions pharmaceutiques en Europe depuis les années 1960, sa légitimité dans les PED est sujette à d'importants débats étant donné leur faible implication dans des activités de recherche et d'innovation dans le secteur.

Résoudre ce dilemme requiert ainsi une analyse puisée dans les textes des accords ADPIC et une compréhension des circonstances de leur signature dans le cadre de l'OMC en 1994. Mais, au préalable, une analyse des fondements théoriques de la brevetabilité est, dans un premier temps, impérative afin de pouvoir cerner les facteurs

explicatifs de leur légitimité en général, et en particulier dans l'industrie pharmaceutique (**chapitre 1**).

Sur la base des résultats tirés de cette première analyse théorique et des apports de la littérature empirique sur la question, nous discutons, dans un second temps, de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation en essayant de conceptualiser la relation triptyque : *brevetabilité – transferts de technologie – innovation* en adoptant une approche systémique de l'innovation (**chapitre 2**).

-1- CHAPITRE PREMIER

BREVETABILITE DES MEDICAMENTS : FONDEMENTS THEORIQUES

« Investir à long terme quand les conditions se modifient rapidement [...] constitue un exercice à peu près aussi hasardeux que celui consistant à tirer sur une cible, non seulement indistincte, mais encore mobile et, qui plus est, se déplaçant par saccades. Par suite, il devient nécessaire de recourir à des procédés de protection tels que les brevets [...] »

Joseph Aloïs Schumpeter (1942-2002, p.121)

INTRODUCTION

Les fondements théoriques et la légitimité de la brevetabilité des médicaments s'inscrivent dans le cadre d'un débat ancien qui oppose deux courants de pensée économique. Le premier souligne le rôle de la libre concurrence dans la stimulation de la production de la connaissance et de l'invention. Le deuxième courant appuie la nécessité d'une intervention publique pour propulser l'investissement dans la recherche et donc, dans la production de la connaissance et dans l'invention.

Dans le cadre d'une concurrence parfaite i.e. une situation où aucun producteur ne dispose d'un pouvoir de marché, l'atteinte d'une situation d'allocation optimale des ressources sur le marché de production de la connaissance est tributaire de la réunion d'un certain nombre d'hypothèses, dont l'accès immédiat et parfait de tous les producteurs à la même technologie, l'inexistence d'incertitude dans les relations de production et dans les fonctions d'utilité de ces producteurs, une parfaite appropriabilité privée des connaissances produites (**Arrow, 1962**).

Or dans la réalité, où de nombreuses distorsions caractérisent le marché de production de la connaissance, ces hypothèses relèveraient d'un cadre d'analyse purement théorique. Ces distorsions s'articulant, entre autres, autour de l'asymétrie de

l'information et de l'incertitude des résultats de l'activité de production de la connaissance –qui plus sont non-appropriables– sont autant de défaillances caractérisant le marché de production de la connaissance et induisant donc un sous-investissement en innovation (1.1).

Ainsi, de nombreux économistes (**Schumpeter, 1942, Romer, 1990**) soulignent la nécessité de recourir à des mécanismes de correction, ou des « *arrangements institutionnels* » (**Arrow, 1962**), dans l'objectif de contrebalancer les défaillances du marché de l'innovation. C'est dans ce contexte qu'une intervention de l'Etat sous forme d'un système d'incitation s'impose pour encourager les agents privés à investir en innovation. La nécessité de ces arrangements institutionnels –les subventions de recherche, la R&D publique (**Gallini et Scotchmer, 2002, Lelarge et Duguet, 2004**), mais aussi et surtout l'octroi d'un « *pouvoir de monopole temporaire* » (**Schumpeter, 1942**) aux inventeurs privés– constitue le principal fondement théorique de la brevetabilité des médicaments.

Dans le contexte de l'industrie pharmaceutique, un consensus international semble se former entre ces deux visions depuis le milieu des années 1990, avec la signature des accords ADPIC et la reconnaissance des brevets pharmaceutiques dans tous les pays membres de l'OMC⁷. C'est dans ce contexte que se justifie la brevetabilité des médicaments entre neutralité et interventionnisme de l'Etat dans la R&D et l'innovation (1.2).

⁷ Sous certaines conditions expliquées par la suite dans ce chapitre.

1.1- LES DEFAILLANCES DU « *FREE KNOWLEDGE MARKET* » COMME FONDEMENTS THEORIQUES DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS

L'invention consiste en une production de la connaissance (**Arrow, 1962**) qui relève à son tour d'un processus de recherche et de développement. Dans ce sens l'invention de médicaments se définit comme le résultat d'un processus de R&D mettant en exploitation un ensemble d'inputs matériels (ressources financières, humaines, techniques, etc.) et immatériels (informations, savoirs, technologies, etc.) en vue de produire un ensemble d'outputs qui, même si finalement sous forme matérielle (des médicaments i.e. tangibles), intègrent forcément des éléments immatériels (connaissance et savoir-faire intégrés dans les molécules i.e. intangibles).

L'invention de médicaments consiste donc en une production de connaissance pour laquelle la détermination de l'allocation optimale des ressources est tributaire tant de la structure du marché de ce bien intangible qu'est la connaissance que de ses caractéristiques mêmes.

Ainsi, dans le cadre d'une situation d'accès libre à la connaissance produite i.e. une situation de « *free knowledge market* » (**Sawhney et Prandelli, 2000**), apparaissent des distorsions tant au niveau de l'accès et de l'exploitation des inputs du processus i.e. en amont (1.1.1) qu'au niveau de l'appropriation de ses outputs i.e. en aval du processus (1.1.2). Sous ces distorsions, le marché de production de la connaissance fonctionnerait dans un régime sous-optimal, ce qui se traduit par la défaillance d'un « *free knowledge market* » pour l'invention pharmaceutique (1.1.3).

1.1.1-Coûts et incertitude de la R&D, asymétrie de l'information et invention pharmaceutique

Non seulement laborieux, long et coûteux (1.1.1.1), le processus de production de la connaissance est associé à une incertitude et une volatilité importantes (1.1.1.2) en raison desquelles l'information, qui plus est non probabilisable, devient un bien

marchand coûteux et fondamental pour minimiser les risques d'échec de ce processus (1.1.1.3).

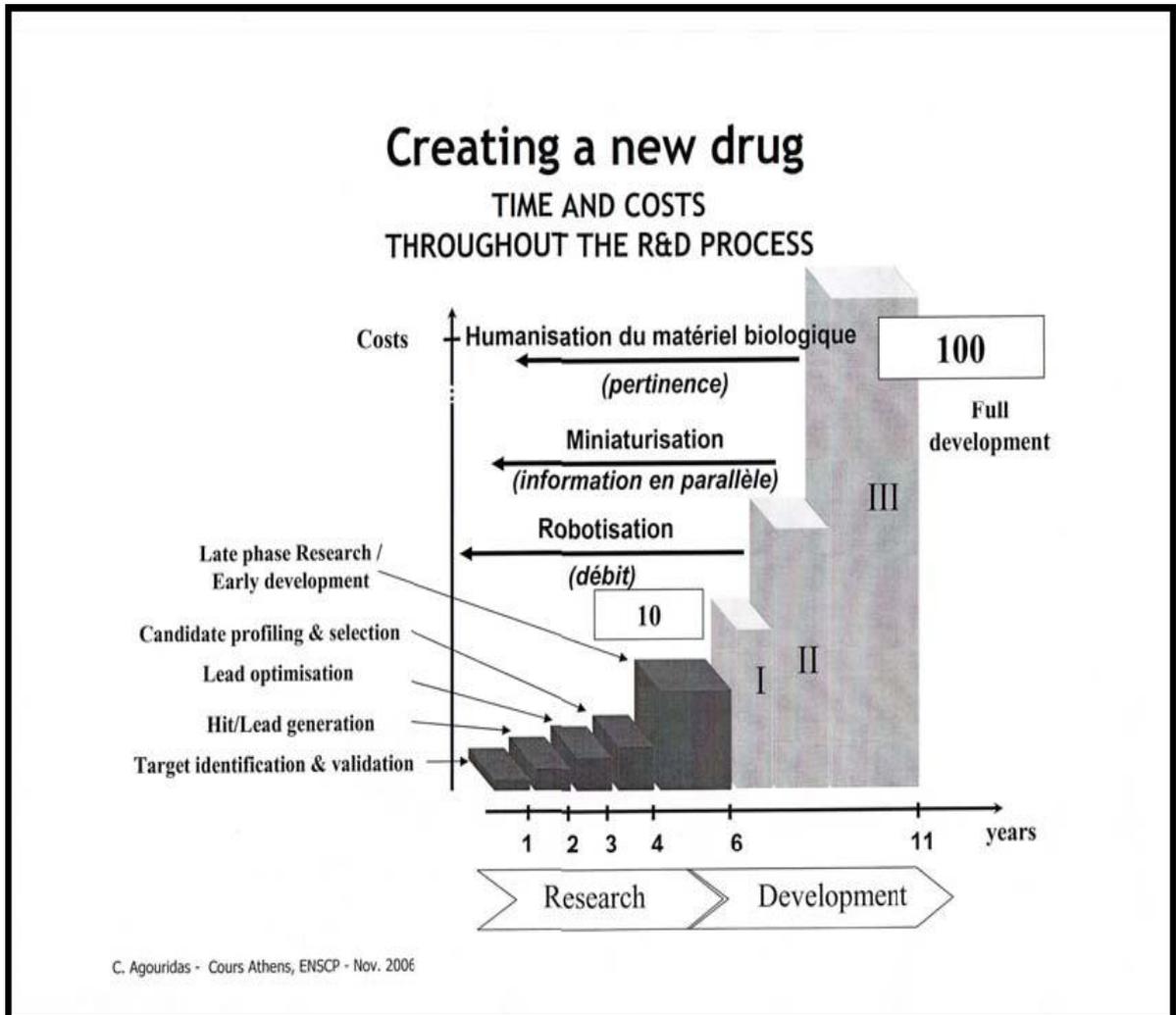
1.1.1.1- Coûts élevés de la R&D pharmaceutique

La R&D est généralement répertoriée en trois branches : la recherche fondamentale, la recherche appliquée et le développement expérimental. La R&D, qui représente l'ensemble des « *travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances* » (OCDE, Manuel de Frascati, 2002) se distingue de l'innovation qui est tout un processus qui met en interaction l'ensemble des ressources financières, humaines, informatiques etc. en vue de mettre sur le marché un nouveau produit ; la R&D n'en constitue donc qu'une de ses phases.

La technologie et la connaissance ont un coût de production (Nelson, 1959 ; Arrow, 1962) pouvant osciller dans un intervalle large allant de valeurs très faibles à des valeurs atteignant des milliards de dollars. Le volume de ces dépenses dépend en premier lieu de la stratégie de développement de l'entreprise (si et dans quelle mesure elle s'oriente vers l'investissement en innovation) et en deuxième lieu du secteur d'activité dans lequel elle opère. Ainsi, dans certaines industries, qui sont de nature basées sur la science et le savoir telles que l'industrie pharmaceutique, les dépenses de R&D tendent à être élevées. En effet, qu'il s'agisse d'innovation majeure (invention de molécules nouvelles) ou mineure (modification incrémentale de molécules existantes) ou voire même d'une imitation d'un médicament existant, la production de médicaments est un processus basé sur la connaissance et le savoir.

L'innovation majeure résulte d'un processus complexe qui, outre les modélisations théoriques, exige des essais cliniques longs et coûteux. Ce processus est évalué en moyenne à une dizaine d'années (Weinmann, 2008 ; Abecassis et Coutinet, 2008), depuis la conceptualisation de l'objectif jusqu'à l'aboutissement à une molécule nouvelle (graphique 1.1). Les coûts de l'ensemble des étapes de ce processus sont estimés à environ quelques 800 millions de dollars en 2000 (DiMasi et al., 2003), soit une valeur actualisée de 1 milliard de dollars en 2011 (LEEM, 2006).

Graphique 1.1 Processus de R&D d'un nouveau médicament



Source : Weinmann (2008, p16)

La mise sur le marché d'un nouveau médicament passe par plusieurs phases classées sur des phases de recherche et d'autres de développement (graphique ci-dessus). Les phases de la recherche peuvent durer jusqu'à 6 années à l'issue desquelles la molécule passe par trois étapes principales de développement portant principalement sur des essais cliniques longs et coûteux.

Certains auteurs (Abecassis et Coutinet, 2008) identifient cinq phases de développement d'une molécule nouvelle en ajoutant deux phases supplémentaires ; une préclinique, en amont des essais sur des êtres humains, et une regroupant des études de surveillance et de contrôle i.e. en aval à la commercialisation du médicament fini (Tableau 1.1).

Tableau 1.1 Phases de Développement d'une molécule

	Phase Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Objectifs	Études toxicologiques et de sécurité sur des animaux pour déterminer la dangerosité sur l'homme	Tests de sécurité et de pharmacologie pour déterminer le fonctionnement du médicament, sa tolérance, son absorption par l'organisme, sa durée d'efficacité, etc.	Tests de base d'efficacité et de dosage sur des patients dans les conditions spécifiques. Poursuite des tests de sécurité, évaluation de l'efficacité, détermination des dosages, etc.	Augmentation de la taille des tests. Comparaison multi-centres, test sur des patients malades pour vérifier l'efficacité et obtenir suffisamment de résultats statistiques valides	Études de surveillance après commercialisation pour prouver la sécurité et l'efficacité dans des conditions normales d'utilisation. Recherche de nouvelles utilisations, tests de formulation de nouveaux dosages, etc.
Taille		20 à 80 personnes	100 à 300 personnes	Plus de 2 000 personnes	Plus de 10 000 personnes
Défi	Technologique	Technologique	Recrutement des patients et coordination des études	Recrutement des patients et coordination des études, traitement des données collectées	Traitement des données collectées
Durée	3 à 6 ans	1 à 3 ans	2 à 4 ans	4 à 6 ans	Plus de 3 ans
Cumulée	3 à 6 ans	4 à 9 ans	6 à 13 ans	10 à 19 ans	13 à 22 ans

Source : Abecassis et Coutinet (2008, p4).

Environ 65% des dépenses de la R&D pharmaceutiques sont dédiés aux essais cliniques requis. Ceci signifie que le développement accapare la part majoritaire du coût d'une molécule nouvelle. Cette part s'est accrue davantage depuis la mise en place d'une réglementation plus rigoureuse au regard des effets secondaires des médicaments.

Les tests cliniques ont été dès lors étendus à une plus grande échelle, passant d'une population de [1000 ; 2000] à une population de [5000 ; 10000]. En outre, les essais *in vitro*, précliniques et cliniques requièrent des équipements (machines, réactifs, etc.) sophistiqués pour affiner, faciliter et accélérer le processus de développement du médicament. Le progrès technique croissant et accéléré dans le domaine des technologies médicales stipule une mise à niveau continue de ces matériels, ce qui alourdit davantage les dépenses de R&D pharmaceutiques.

Outre l'ampleur des dépenses de R&D pharmaceutique, ce processus est associé à un degré très élevé d'incertitude. En effet, la connaissance (résultant de l'activité de R&D) représente « *une navigation dans un océan d'incertitudes à travers des archipels de certitudes* » (Morin, 1999a) et ce n'est qu'en intégrant l'incertitude plutôt que de l'exorciser que la connaissance progresse (Morin, 1999b). La garantie d'un retour sur investissement suffisant et attractif pour que de tels investissements en invention soient profitables -donc possibles- par des entrepreneurs privés est alors impératif.

1.1.1.2- Incertitude et volatilité du processus de production de la connaissance

L'incertitude se définit comme la situation où « *nous ne savons pas – tout simplement* » (Keynes, 1937, p.114). Elle sous-entend donc *i*) l'indisponibilité de l'information (parfaite) nécessaire à la réalisation des objectifs, s'agissant dans ce cas d'une incertitude « *substantive* », et/ou *ii*) les capacités cognitives limitées des agents contraignant leur rationalité et renvoyant ainsi à une incertitude « *procédurale* » (Dosi et Egidi, 1991, p.150). A ces deux dimensions de l'incertitude, s'ajoute une troisième que nous pouvons qualifier d'« *environnementale* » et qui est relative à un contexte industriel mouvant, à des changements technologiques radicaux, à l'évolution du cadre institutionnel et réglementaire, etc. L'incertitude, dans toutes ses diversités (surtout environnementale), est plus intensifiée dans les secteurs *science-based*, tels que l'industrie pharmaceutique où elle constitue une caractéristique plus fondamentale.

En revanche, la théorie économique révèle l'absence d'un consensus quant à la certitude-incertitude de la connaissance. Alors que dans la théorie classique, la connaissance et la demande sont des variables « certaines », donc connues, pour

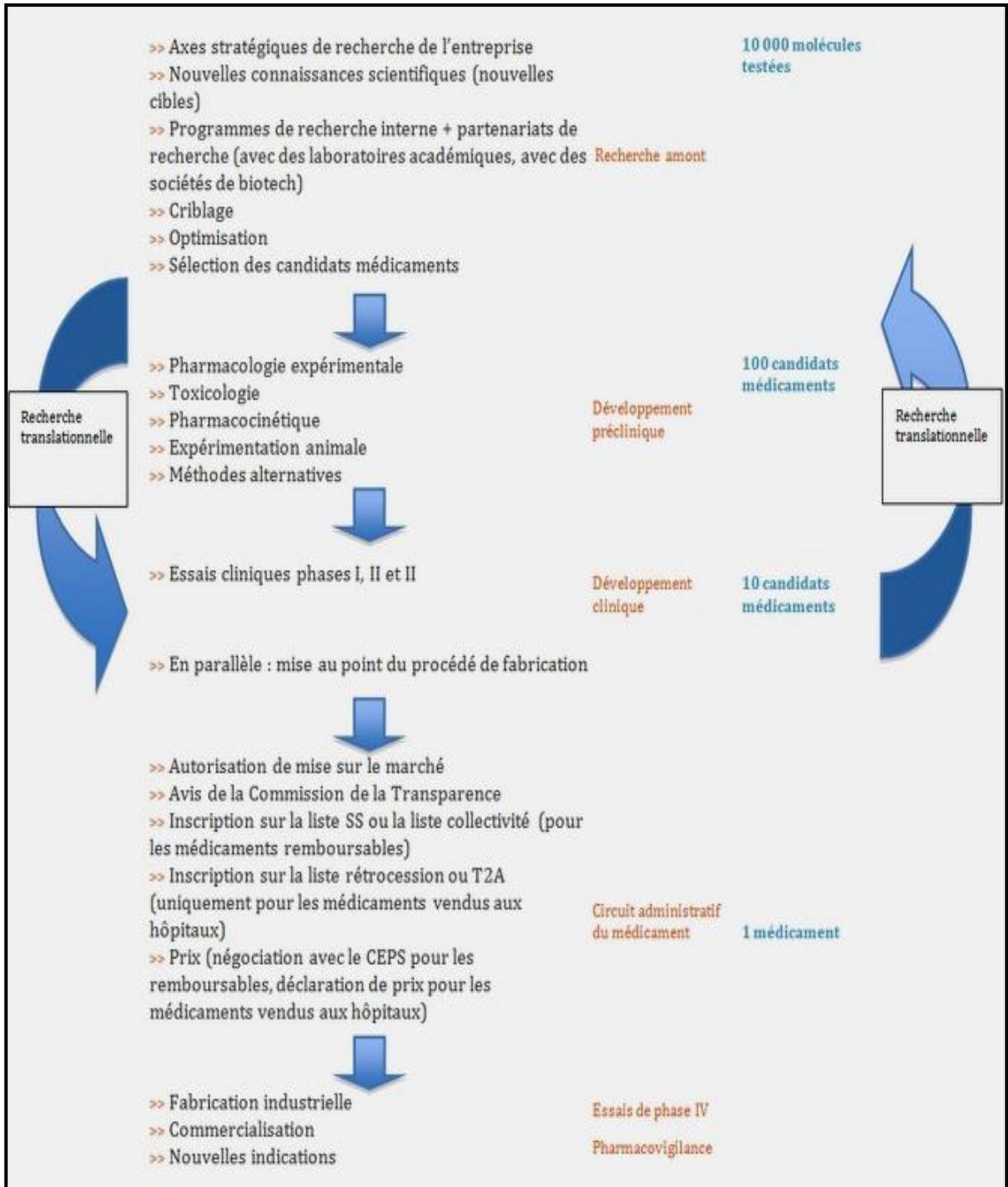
Schumpeter, l'innovation (qui constitue un processus de production de la connaissance) provoque des déséquilibres qui accroissent les risques et génère donc une incertitude des résultats. La vision de **Keynes** combine prévision et incertitude en supposant que les agents économiques effectuent des prévisions (appelées « *demandes effectives* ») qui ne sont pas certaines, ce qui implique la persistance de l'incertitude. Ainsi, persiste le risque d'effectuer de mauvaises prévisions ou des « *sélections incorrectes* » (**Hayek, 1945**) et par conséquent, le risque d'exposer le processus de production de la connaissance à l'échec.

L'incertitude est un facteur qui influence le comportement des individus et donc le fonctionnement du marché. Sur la base de cette vision schumpetérienne et keynésienne, c'est une caractéristique fondamentale de l'activité de production de la connaissance ; elle influence donc le comportement des investisseurs en connaissances et inventions. Néanmoins, ce comportement dépend non seulement du degré d'incertitude, mais également de la rationalité des inventeurs ou des investisseurs en R&D et du degré de leur aversion au risque.

Dans ce raisonnement, la rationalité est appréhendée au sens de la « *rationalité instrumentale* » selon **Weber (1921)** i.e. celle liée aux prévisions que les agents économiques font à propos des comportements d'autres agents et/ou des éléments de leur environnement en vue d'atteindre des objectifs considérés par Weber comme « *rationnellement poursuivis et calculés* ». Dans ce sens, sous l'hypothèse de rationalité des investisseurs, l'incertitude apparaît comme facteur dissuasif à l'investissement en invention. De plus, ces investisseurs seraient d'autant plus exigeants en termes de garantie des profits inhérents à leurs investissements en R&D que leur degré d'aversion au risque est élevé.

Cette logique de comportement est confirmée dans le cas de l'industrie pharmaceutique, étant donné les coûts importants et le taux d'échec élevé inhérents au développement de nouvelles molécules (graphique 1.2). Ainsi, comme illustré dans le graphique ci-dessous, sur 10.000 molécules ciblées, 100 seulement sont testées, 10 parviennent aux différentes phases de développement et une seule répond positivement à la totalité des tests pour être conforme à la fabrication et à la commercialisation sur le marché sous forme de médicament (**LEEM, 2011**).

Graphique 1.2 Incertitude et risque d'échec de la R&D pharmaceutique



Source : LEEM (2011)

Le risque d'échec de la molécule peut surgir à toutes les phases de son développement. Les pertes financières et en termes d'effort et de temps liées aux molécules rejetées dans les phases avancées de la R&D (en raison d'une défaillance thérapeutique lors des essais précliniques ou voire même de sérieux effets indésirables notés lors des essais

cliniques), sont certes plus élevées que celles liées aux molécules rejetées dans les premières phases. Le taux d'échec (de réussite) dépend de plusieurs facteurs dont la compétence des ressources humaines impliquées, la qualité et la sophistication des équipements déployés, mais il est aussi et dans une grande mesure tributaire de la qualité et de la crédibilité de l'information intégrée dans le processus de production de la connaissance. Ainsi, l'information et la connaissance sont deux variables très similaires (**Stiglitz, 2008**). La connaissance peut-être définie comme une information ayant un sens (**Kochen, 1983**) et intégrée dans des contenus particuliers de la compréhension (**Bates, 2005**); l'information est ainsi le fondement même de la connaissance.

La réussite du processus de production de la connaissance est donc tributaire de l'aptitude de l'investisseur à effectuer les bonnes prévisions i.e. des « *sélections correctes* », elles mêmes tributaires de l'information. Et c'est notamment dans un contexte d'incertitude, que celle-ci devient non seulement cruciale, mais aussi un bien marchand et coûteux (**Hayek, 1945 ; Arrow, 1962**).

1.1.1.3- L'information : un bien marchand non probabilisable

i) Pour une définition de l'information scientifique et technique

Lexicalement, l'information se définit comme un ensemble de symboles et de signes ayant pour objet de transmettre un message. La compréhension et l'assimilation de ce message par un récepteur et son intégration dans un contexte particulier la transforment en une connaissance. Par conséquent, l'information constitue une forme de connaissance (**Stiglitz, 1975 ; 2008**). A l'origine, le terme information se dérive du verbe latin « *informare* » et qui « *signifie donner forme à une matière. Cette matière est la connaissance, définie comme un stock d'informations organisées dont l'objectif est la compréhension désintéressée des faits naturels ou sociaux* » (**Laperche, 2001a, p.63**).

Il en découle que l'information scientifique et technique désigne l'ensemble des symboles, signes, descriptions, sens, diffusés par des scientifiques, ingénieurs, techniciens, lors de leurs processus de travail. Selon **Laperche (2001a)**, la production de l'information scientifique et technique s'effectue via « *le rapprochement entre les activités scientifiques et techniques* » (p.63). Sa diffusion et son acquisition par des

personnes (physiques ou morales) leur permet d'améliorer leur prédisposition à comprendre des comportements et des phénomènes dans le domaine et de mettre en place des stratégies adéquates en mesure d'améliorer leur utilité économique (entreprises) et/ou scientifique (chercheurs).

Qu'elle constitue un bien final (accumulée dans un but d'enrichir la culture générale, d'acquérir un savoir, une connaissance) ou un bien intermédiaire (input d'un processus de recherche et/ou de production), l'information scientifique et technique est un moyen indispensable pour l'acquisition et l'amélioration (du) d'un savoir-faire dans un domaine particulier de la technologie.

Les capacités d'assimilation et de compréhension de l'information scientifique et techniques par un individu ou une entreprise dépendent des anciennes informations acquises, comprises, accumulées et intégrées dans son stock de connaissance qui, étant enrichi grâce aux flux continus d'informations et à un apprentissage quant à leur traitement, revêt une certaine dynamique et se transforme d'un stock en un « *capital* » de connaissance et de savoir-faire utilisable dans le processus de production de la valeur.

ii) Imperfection de l'information, incertitude et innovation

Dans un contexte d'incertitude (dans toutes ses formes), nous le rappelons, l'information se transforme en un input important du processus de l'innovation (de production de la connaissance) « *Aujourd'hui, l'information scientifique et technique est l'entrant le plus précieux de l'innovation* » (Laperche, 2001a, p.64). D'une part, l'information scientifique et technique alimente le capital de connaissances et le savoir-faire de l'inventeur (ou de l'entreprise) et développe ses capacités de résoudre et de traiter d'éventuels problèmes techniques i.e. de mener à bien ses investissements de R&D (utilité scientifique et technique). D'autre part, elle accroît la probabilité d'effectuer des « sélections correctes » en permettant à l'inventeur d'acquérir des données relatives à la technologie à développer et aussi à son marché i.e. de mener à bien ses projets de R&D (utilité économique, stratégique). Dans ces conditions et dans la mesure où l'information est incomplète, imparfaite et non probabilisable (Hayek, 1945), le risque de sélections incorrectes est plus important. L'information devient alors un facteur de différenciation entre les concurrents et donc de compétitivité ; elle a donc

un coût qui est d'autant plus élevé que le secteur d'activité est *science-based* i.e. repose sur la connaissance, tel que l'industrie pharmaceutique.

Il convient de distinguer entre deux catégories d'information : « l'information technique » et « l'information de marché » (**Richardson, 1960, p.29**). L'information technique, qui regroupe l'ensemble des données relatives à « l'état de la science et des technologies », renvoie à la faisabilité technique de l'invention. Tandis que l'information de marché regroupe plutôt l'ensemble des données relatives au marché en termes de structure et de comportement des différents acteurs industriels (concurrents, consommateurs, fournisseurs) (**Richardson, 1960**) et régulateurs, financiers, institutionnels, etc. L'information de marché renvoie ainsi à la faisabilité économique (relative aux conditions du marché) et légale (relative à la réglementation en vigueur) de l'invention.

La décision d'investir dans l'invention d'un nouveau médicament dépend donc dans une grande mesure de la disponibilité, de l'accessibilité et de la qualité à la fois de l'information technique et de celle de marché. C'est sur la base de ces deux catégories d'informations que se décide le rejet ou la rétention du projet d'investissement dans cette invention (au cas où elle est faisable et profitable).

Au-delà des modèles de concurrence pure et parfaite, mettant (entre autres) en condition *ex ante* l'hypothèse de l'accessibilité parfaite des agents économiques à une information complète et parfaite, dans la réalité l'information est imparfaite. C'est l'un des aspects du phénomène de l'asymétrie de l'information et qui signifie que certains agents économiques disposent d'une information de marché et/ou technique importante et pertinente que d'autres agents n'en disposent pas.

L'asymétrie de l'information se traduit par une incertitude d'accéder à une information fiable et nécessaire en amont du processus de production de la connaissance. Ainsi, du même titre que l'information, il est ainsi possible de distinguer une incertitude liée à la faisabilité technique de l'invention i.e. « une incertitude technique », et une incertitude liée à l'évolution des conditions industrielle et réglementaires du marché i.e. une « incertitude de marché » (**Richardson, 1960**). A cette incertitude informationnelle (substantive), s'ajoutent une incertitude procédurale et une incertitude environnementale

posant des pressions sur la décision d'investir en invention et donnant davantage d'importance à l'information technique et de marché.

L'asymétrie de l'information et l'incertitude sont donc des facteurs qui induisent la création d'un « marché de l'information », devenue dès lors un bien marchand. Le prix de cette information asymétrique est d'autant plus élevé que l'incertitude inhérente à l'investissement en invention est élevée.

Le coût de l'information technique et de marché s'ajoute aux dépenses élevées que mobilisent les investisseurs dans la production de la connaissance. Mais, en dépit de l'ampleur de son coût de production, la connaissance est un bien reproductible à un coût nul ou quasi-nul (**Coriat, 2008**). Cet écart de coût découle des problèmes d'appropriabilité de la connaissance ; une caractéristique fondamentale des biens publics.

1.1.2- Appropriabilité des inventions pharmaceutiques

Les créations immatérielles représentent une forme particulière des configurations des créations matérielles (**Chavanne et Burst, 1998**). Mais, la spécificité des créations immatérielles est qu'elles sont inépuisables (**Arrow, 1962 ; Van Dijk, 1994**).

La problématique des biens publics émane tant de leurs caractéristiques intrinsèques (non rivalité, indivisibilité, etc.) (1.1.2.1) que des externalités positives inhérentes à leur production. La conjonction de ces deux éléments soulève une autre problématique fondamentale relative aux biens publics, celle de leur appropriabilité (1.1.2.2). Etant génératrices d'externalités positives importantes, les inventions pharmaceutiques répondent aux caractéristiques des biens publics et sont ainsi difficilement ou non appropriables (1.1.2.3).

1.1.2.1- La connaissance : un bien public

Les biens publics sont des biens ayant deux caractéristiques : la *non-rivalité* et la *non-excluabilité*.

i) *La non-rivalité des biens publics*: alors que la consommation d'un bien matériel i.e. privé (nourriture, équipements, habillement, etc.) ne peut être exhaustive que pour un seul individu, les biens immatériels sont inépuisables (leur consommation par les uns ne réduit pas la quantité disponible pour les autres) (**Samuelson, 1954 ; Arrow, 1962, Stiglitz, 2008**).

Bien que son principe soit le même, la non-rivalité a été donnée différentes appellations par les économistes. Alors que **Samuelson (1954)** la désigne par « *demande jointe* », **Musgrave (1959)** et **Head (1962)** l'appellent respectivement « *consommation jointe* » et « *offre jointe* ». **Buchanan (1962)**, parle de l'indivisibilité des biens et **Brubaker (1975)** de la « *non-exhaustivité* » des biens.

Sur la base du travail de (**Samuelson, 1954**), nous illustrons la notion de non-rivalité des biens publics par la configuration mathématique simplifiée suivante : considérons la quantité X d'un bien A non public (privé) et n le nombre de consommateurs de ce bien. Ainsi, la quantité X du bien en question est la somme des consommations des n

individus : $\sum_{i=1}^n x_i$; où x_i désigne la consommation de chaque individu i . Sous condition de répartition égalitaire, la quantité disponible pour chaque consommateur

est : $x_i = \frac{X}{n}$. Au-delà de cette hypothèse, si la quantité consommée par exemple

par l'individu n est supérieure à la quantité moyenne ($x_n > \frac{X}{n}$), alors la quantité disponible pour les $(n-1)$ individus est réduite.

Considérons maintenant un bien public B dont la quantité disponible est Y et une population de n individus. De par sa nature non-rivale, le bien B est peut être consommé par les n individus sans que sa quantité ne soit réduite. Ainsi la quantité y_i consommée par chaque individu i est égale à la quantité totale du bien B :

$$y_{i(i=1,..n)} = Y .$$

Dans la théorie économique -les travaux de **Mill (1848)**, **Sidgwick (1901)**, **Coase (1974)**- le « phare » (*lighthouse*) est l'exemple le plus célèbre utilisé pour illustrer la

non-rivalité de certains biens. La « quantité » de la lumière projetée par un phare installé au bord d'un port n'est pas changée par le nombre de bateaux qui en bénéficient. En outre, il est impossible d'imposer à ces bateaux de payer en contre partie de cette lumière tant qu'ils peuvent en bénéficier à titre gratuit.

Dans cette même optique, l'information et la connaissance sont des biens publics (**Samuelson, 1954 ; Arrow, 1962 ; Van Dijk, 1994 ; Coriat, 2008**) dans le sens où l'action de leur consommation et de leur utilisation par un individu n'interfère pas forcément avec celle par d'autres individus. Ainsi, si une connaissance ou une information sont consommées par un individu, leur diffusion auprès (et consommation par) d'autres individus n'est pas réduite de la quantité consommée par le premier. A titre d'exemple, un logiciel informatique peut être utilisé par des millions d'individu sans que le nombre d'utilisateurs n'interfère ou n'influence ses performances.

La non-rivalité des biens publics s'explique par leur indivisibilité ; ils ne sont pas partiellement consommables (exemple : la lumière du phare). Dans ce sens, la non-rivalité de la consommation d'un bien public est justifiée par l'indivisibilité de son offre.

ii) *La non-excluabilité des biens publics* : outre la non-rivalité, les biens publics ont aussi la caractéristique d'être non-excluables. Pour reprendre l'exemple précédent, il est impossible d'empêcher les bateaux de bénéficier de la lumière projetée par le phare. De même, le propriétaire d'une maison n'est pas en mesure d'empêcher les passants dans la rue de bénéficier de la lumière qu'une lampe de sa propre maison projette vers l'extérieur⁸. L'idée est que le propriétaire d'un bien public ne peut « exclure » les tiers d'en bénéficier en même temps que lui ; c'est la notion de la *non-excluabilité*.

Une troisième caractéristique peut être identifiée pour les biens publics, celle de la *non-rejetabilité*. Ainsi, si la consommation d'un programme télévisé peut être rejetée par un individu (en éteignant l'appareil), il lui est impossible de décliner la consommation d'une musique diffusée dans un espace public ou encore le service de la défense nationale (**Head et Shoup, 1969 ; Buchanan et Flowers, 1975 ; Hummel 1990**) ou de

⁸ Le propriétaire peut éteindre la lampe afin d'empêcher les passants de bénéficier de sa lumière, mais forcément en se privant lui-même d'en bénéficier.

la justice (**Friedman, 1992**), etc. Les biens non-rejetables présentent ainsi un caractère public « *absolu* » et peuvent alors être appelés des « *biens purement publics* ».

Or, dans une logique dynamique (intégrant l'influence du progrès technique, de l'évolution des moyens et des canaux de diffusion, des comportements des producteurs et des consommateurs, etc.), il apparaît que le caractère d'un non-rival et non-excluable d'un bien public n'est pas absolu. Ainsi, la diffusion des programmes dans les médias audiovisuels répondent aux critères des biens publics (non-rivalité et non-excluabilité).

En revanche, avec le développement des nouvelles techniques de codage, il est devenu possible de restreindre l'accessibilité à ces programmes à une population réduite tout en imposant le paiement en contrepartie de la réception. Dans ce cas, le caractère public de ces biens est « *relatif* » et ils peuvent être appelés des « *biens quasi-publics* ».

Par ailleurs, les travaux de **Head (1962)** et **Demsetz (1970)**, avancent qu'il convient de distinguer entre un bien public et un bien collectif. Selon ces économistes, un *bien public* est un bien *non rival*, alors qu'un bien collectif est un *bien public non excluable*. De ce fait, un bien collectif a une définition plus restreinte qu'un bien public. S'il nous a paru important de souligner cette distinction, nous en faisons abstraction dans le cadre de cette recherche. Dans ce travail, la notion des biens publics est donc appréhendée au sens de (**Samuelson, 1954 ; Arrow, 1962 ; Stiglitz, 2008, etc.**), i.e. des biens dont la consommation est à la fois non-rivale et non-excluable.

De même, il convient aussi de distinguer les biens publics de par leur nature non-rivale et non excluables des biens et services publics assurés par les institutions publiques. A titre d'exemple, l'éducation n'est pas un bien public dans la mesure où les places disponibles sont limitées i.e. elle n'est donc pas non-rivale et où il est possible d'exclure des tiers d'accéder à un établissement d'éducation. *A contrario*, au sein de l'établissement même, les connaissances, savoirs, informations, etc. transmis répondent bel et bien aux caractéristiques des biens publics, dans la mesure où leur diffusion et leur assimilation ne sont pas influencées par le nombre d'élèves présents⁹ (non-rivalité) et où il est impossible d'en empêcher certains de recevoir ces informations, connaissances, etc. tout en les diffusant aux autres (non-excluabilité).

⁹ Sous l'hypothèse d'absence d'un effet bruit, distance, entravant la réception de l'information.

Dans ces conditions, la production de biens non-rivaux dans un contexte de marché libre se révèle non profitable pour des investisseurs privés. Ceci pourrait justifier la nécessité de leur production par l'Etat, ce qui leur attribue d'ailleurs le qualificatif « public ». Cette idée est pourtant remise en question par **Coase (1974)**, qui même s'il reconnaît l'existence des biens publics, il désapprouve pour autant la thèse que ces biens doivent être produits exclusivement par l'Etat. En effet, en analysant l'histoire des phares en Grande Bretagne, il montre qu'entre 1610 et 1675, au moins 10 phares sont installés par des investisseurs privés moyennant des cotisations collectées aux ports par des agents.

De même en 1820, alors que 24 phares sont installés par le département de la sécurité maritime (gouvernemental), 22 appartiennent à des propriétaires privés. L'établissement des uns que des autres (publics et privés) a stipulé la participation des propriétaires de bateaux dans les frais de construction via une cotisation.

La *relativité* du caractère public d'un bien permet de rapprocher la théorie des biens publics à la théorie des effets externes (**Griliches, 1979**). Ainsi, dans sa forme la plus relative (la moins pure) la non-excluabilité d'un bien public peut être appréhendée dans le sens d'une externalité positive dans sa forme la plus relative (la moins pure).

Les caractéristiques intrinsèques des biens publics expliquent la difficulté (l'impossibilité) pour les investisseurs privés de garantir l'appropriation de leurs inventions. En l'absence de mesures réglementaires, la problématique de l'appropriabilité représente une défaillance *ex post* de l'activité de production de la connaissance.

1.1.2.2- Externalités et problèmes d'appropriation des biens publics

Dans une définition simplifiée, les externalités de connaissance peuvent être considérées comme l'échange d'idées entre les individus (**Griliches, 1979 ; Carlino, 2001**). Dans l'économie de management de la connaissance, une externalité de la connaissance est la situation où l'activité d'innovation d'un individu a pour effet ou conséquence de stimuler la connaissance et la technologie des individus de son entourage, sans que ceux-ci ne soient impliqués dans la production de cette connaissance.

Une externalité apparaît quand les actions d'un individu affectent l'utilité d'un autre qui n'a pas été impliqué dans ces actions. Quand l'utilité est accrue grâce à ces actions, il s'agit d'une externalité positive. Mais lorsqu'elle se détériore, il s'agit plutôt d'une externalité négative. Dans le cas d'une activité qui génère des externalités positives, il est impossible d'imposer aux bénéficiaires de payer pour l'accroissement de leur utilité. La production d'un bien non-excluable est génératrice d'externalités positives.

Il convient de distinguer les externalités *intra-industrie* (**Marshall, Arrow, Romer**¹⁰) générées par la proximité géographique des firmes opérant dans une même industrie, des externalités *inter-industrie* (**Jacobs, 1969 ; Los et Verspagen, 2000**) générées par les interactions des firmes d'une industrie avec celles opérants dans d'autres industries (**Plunket, 2009**).

Dans les deux situations, les externalités de la connaissance s'expliquent dans une grande mesure par la non ou le déficit d'appropriabilité¹¹ des biens publics. Dans le cas d'une activité génératrice d'externalités positives importantes, telle que la R&D, il est difficile pour l'investisseur de s'approprier les résultats (informations, connaissance, etc.) générés.

Les externalités peuvent être considérées comme les « *effets secondaires* » de l'activité de R&D d'une firme (**Levin et Reiss, 1988**) ; **Bondt, 1996**). Etant donné la nature publique de la connaissance, les bénéfices sociaux tirés des externalités de sa production excèdent ceux privés (tirés par l'investisseur) (**Kaiser, 2002**). Ceci s'explique par le simple fait que les bénéficiaires des externalités sont exemptés des dépenses importantes effectuées par l'investisseur en R&D. De nombreuses études (**Mowery et Rosenberg, 1989 ; Kamien et al. 1992 ; Suzumura 1992**) montrent que les entreprises de taille réduite et qui n'ont pas un taux d'investissement comparable à celui des grandes firmes R&D demeurent aussi innovantes.

¹⁰ Les travaux de **Marshall (1890), Arrow (1962) et Romer (1986)** sur les externalités convergent vers la même idée, celle que la proximité géographique des firmes d'une même industrie influence les flux de connaissance échangée entre ces firmes. Ces travaux ont été regroupés dans un seul modèle, celui de « l'approche MAR des externalités » (ou *view MAR spillover*) (**Glaeser et al., 1992**).

¹¹ Par définition l'appropriabilité d'un bien signifie la capacité de son créateur de capter les revenus qu'il génère.

Ce fait apparaît notamment dans le cas de l'industrie pharmaceutique, où les petites entreprises de biotechnologies appliquées à la pharmacie sont aussi (voire même plus) innovantes que les grandes firmes pharmaceutiques dont les budgets de R&D sont estimés à des milliards de dollars. Une des explications réside dans les externalités positives émanant de l'activité de R&D par les grandes firmes pharmaceutiques innovantes du secteur et dont bénéficient les petites entreprises de biotechnologies.

En effet, tel que souligné par **Nelson (1959)** et **Arrow (1962)**, la problématique fondamentale de l'innovation est la question de l'appropriabilité et de la nature publique de la connaissance. L'efficacité de l'utilisation de la connaissance repose sur la compréhension de la notion des biens publics. Dans une optique statique, il serait plus efficient que la connaissance soit gratuitement accessible à tous les utilisateurs plutôt que de la taxer. Toutefois, dans une optique dynamique, un accès libre à la connaissance est en mesure de générer une défaillance du marché de production de la connaissance. Les investisseurs seraient découragés à investir (i.e. dépenser) dans la production d'un bien qui serait accessible à titre gratuit à tous les utilisateurs (**Stiglitz, 2008**).

L'activité d'innovation d'une firme crée des externalités positives dont bénéficient tant d'autres firmes (externalités positives de la connaissance ou *knowledge-spillovers*), que les consommateurs de la nouvelle technologie produite (des externalités positives de valeur ou *surplus de consommation*) (**Jaffe et al. 2004**). L'industrie pharmaceutique, basée sur le savoir et la science, est une industrie à externalités positives importantes (**OMPI, 1992**) et illustre bien cette idée. A la suite d'une innovation par une firme pharmaceutique, et en l'absence d'un mécanisme réglementaire de protection (efficace), les firmes concurrentes bénéficient des externalités de la technologie produite et les consommateurs d'un surplus de consommation i.e. un nouveau médicament.

Théoriquement, il est dans l'intérêt de toute firme innovante de combiner deux objectifs : s'approprier les bénéfices de la connaissance qu'elle produit elle-même et bénéficier des externalités positives générées par les autres firmes. En revanche, dans les faits -et en l'absence d'un mécanisme de régulation- il est impossible d'empêcher la diffusion des externalités positives de l'activité de R&D de par la nature non-excluable de l'information et de la connaissance. Ceci induit la défaillance du marché de la connaissance, traduite par un sous-investissement en R&D.

1.1.3-Défaillance du « *free knowledge market* » : Passager clandestin

Le « *free-knowledge market* » (Sawhney et Prandelli, 2000), désigne le marché de la connaissance où celle-ci est librement et gratuitement accessible à tous les consommateurs. Dans un sens plus large, nous employons ce terme pour désigner la situation où les biens publics à l'image de la technologie, de la connaissance, des informations, etc. incorporées dans les inventions sont accessibles librement et gratuitement.

De par leurs caractéristiques intrinsèques, les biens publics se différencient des biens économiques tant en matière de tangibilité qu'en matière d'appropriabilité (Laperche, 2001a). Ainsi, si tous les deux fournissent de l'utilité au consommateur, les biens économiques sont épuisables, rivaux, divisibles, excluables et s'échangent moyennant un prix.

Ceci s'oppose aux caractéristiques des biens publics, nous le rappelons, qui sont non-rivaux, inépuisables, indivisibles et accessibles à tous, à titre gratuit. Compte tenu de ces divergences, il est donc évident que le fonctionnement du marché des biens publics échappe aux règles du marché des biens économiques.

Dans le cadre d'un modèle théorique posant l'hypothèse de perfection de l'information, d'absence d'incertitude, etc. il est possible d'atteindre une allocation optimale des ressources pour l'invention. Mais, en dehors de ces conditions, le marché de la connaissance fonctionnerait sous un régime sous-optimal de production ou de consommation de la connaissance (1.1.3.1).

En effet, la non appropriabilité de la connaissance conjuguée à la présence d'externalités positives importantes inhérentes à l'activité de l'innovation, sont des facteurs qui dissuadent l'investissement privé en R&D compte tenu de l'apparition d'un comportement de « passagers clandestins » (1.1.3.2). L'écart considérable entre le coût de production de nouveaux médicaments princeps (inventions) et le coût de leur copie appuie la thèse de la défaillance d'un *free knowledge market* dans l'industrie pharmaceutique (1.1.3.3).

1.1.3.1- Défaillance du *free-knowledge market*

La production de la connaissance nécessite un investissement en R&D. Mais dans le cas où chaque consommateur a la possibilité d'y accéder librement et gratuitement, il n'y aura pas incitation à y investir. Compte tenu de la combinaison non-rivalité/non-excluabilité de la connaissance, il semble absurde de mener des consommateurs rationnels à payer pour y accéder. L'équilibre dans un marché concurrentiel prévoit que le prix de chaque bien est égal à son coût marginal de consommation (le coût supporté par la société à la suite de la consommation du bien par un individu supplémentaire). Si le prix est fixé en dessous de ce niveau, alors les consommateurs le valoriseraient à un coût inférieur que celui supporté par la société à la suite de sa production. Globalement ceci se traduit par une détérioration du bien-être social. De même, si le prix est fixé au-dessus du coût marginal, alors les consommateurs (ou une partie) abandonneraient sa consommation, même si l'utilité procurée par ce bien demeure supérieure au coût supporté par la société. On assiste dans ce cas à une utilisation non optimale de la connaissance produite dans la société (**Eisenberg, 2006**).

Comme illustré par Thomas Jefferson, une bougie peut être allumée par une autre sans que la flamme de cette dernière ne diminue i.e. sans induire un coût de consommation pour la première bougie. De même, de par leurs caractéristiques intrinsèques, le coût marginal de consommation des biens publics est donc égal à zéro. Dans une situation d'équilibre statique, le prix optimal pour la société serait égal à ce coût marginal i.e. à zéro. Ainsi, dans le cadre d'un *free-knowledge market*, toute tarification supérieure à zéro se traduirait par une sous-consommation de la connaissance, alors qu'une tarification égale à zéro (gratuité) se traduirait plutôt par une sous-production de la connaissance. Dans les deux cas, ceci démontre la défaillance d'un marché libre de la connaissance (*knowledge market failure*).

1.1.3.2- Passagers clandestins et innovation dans un free knowledge market

De par leur caractère non-appropriable (**Nelson, 1959 ; Arrow, 1962**), la connaissance et la technologie sont reproductibles à un coût largement inférieur à leur coût de production. En termes de rentabilité, un inventeur privé serait donc désavantagé par

rapport à ses concurrents pouvant reproduire cette même connaissance à des coûts inférieurs (déduits des coûts de la recherche). Même sous l'hypothèse qu'un accès libre à l'information scientifique et technique permet une utilisation optimale au niveau de la société dans sa globalité, la non-appropriabilité de la connaissance fait que les inventeurs privés demeurent réticents à investir dans la recherche (**Arrow, 1962**¹²). Dans ce sens, le bénéfice social procuré par cette connaissance est supérieur au bénéfice privé. En l'absence de moyens efficaces permettant aux inventeurs privés de s'approprier les bénéfices inhérents à leurs inventions, l'investissement privé en R&D serait sous-optimal.

Le sous-investissement en R&D dans le cadre d'un *free knowledge market* s'explique en partie par la rationalité des investisseurs. En effet, étant donné que la connaissance ou la technologie sont accessibles à tous gratuitement, il n'est pas profitable aux investisseurs privés d'investir en R&D tout en sachant qu'ils ne peuvent récupérer leurs dépenses par la suite étant donné qu'il n'existe aucun moyen qui leur permet de contraindre les consommateurs de payer pour l'utilisation de sa technologie ou sa connaissance. Dans ces conditions, il est dans l'intérêt de tout investisseur rationnel de profiter gratuitement (ou à faible coût) de la technologie produite par les autres firmes plutôt que de la produire lui-même à des coûts élevés.

Dans la littérature économique, il s'agit d'un comportement de « *passager clandestin*¹³ ». Ce phénomène a été modélisé par **Olson (1965)** à travers l'exemple du syndicalisme. Si les avantages d'un syndicat sont octroyés à toute la population, alors il y en a une partie qui s'abstiendra de s'affilier et de payer pour ces avantages étant donné qu'elle peut en bénéficier gratuitement lorsqu'ils sont octroyés aux autres membres de la population. Par ailleurs, l'expression « *passager clandestin* » provient de l'anglais « *free riders* » et qui désigne plus particulièrement un « voyageur à titre gratuit » ; un utilisateur de transport en commun qui n'a pas payé un ticket en contre partie de ce service. De même, en économie, un passager clandestin est un

¹² « Du point de vue du bien-être, l'obtention sans frais d'informations assure l'utilisation optimale de l'information mais ne fournit bien sûr aucune incitation à investir dans la recherche » (**Arrow, 1962, p.617**).

¹³ A la différence du sens littéraire du terme « clandestin », faisant allusion à un acte illégal, économiquement parlant le phénomène de passager clandestin n'est pas forcément synonyme à l'illicéité d'autant qu'il reflète un certain opportunisme.

consommateur qui bénéficie (consomme) une ressource (connaissance, information, technologie, etc.) sans l'avoir payée, ou encore en la payant à un prix largement inférieur à son coût.

Les conséquences inhérentes au comportement de passagers clandestins se traduisent par la sous-production (inefficience de Pareto) et/ou par la consommation excessive des biens publics ce qui induit des distorsions du marché dues aux inégalités de traitement.

Les modèles économiques standards (classiques et néo-classiques) supposent que, par sa capacité d'autorégulation, le marché est en mesure de résoudre ses éventuelles distorsions ou défaillances. Selon la théorie d'Adam Smith, les comportements des individus (firmes) -étant à la recherche de la maximisation de leurs profits- sont implicitement inspirés par une « *main invisible* » qui conduit vers l'équilibre et donc vers le bien-être de la société (**Smith, 1776**).

Contrairement aux modèles traditionnels de croissance (**Harrod, 1939 ; 1948 ; Domar, 1947 ; Solow, 1956 ; 1957**), les modèles de croissance endogène (**Romer, 1986 ; Lucas, 1988**) endogénéisent le progrès technique et l'information dans la fonction de production. Dès lors, « *l'information devient en partie appropriable du fait des caractéristiques tacites dont elle se dote, par le biais des processus d'apprentissage au cours de sa diffusion, tout en restant un bien public (par sa partie codifiée)* » (**Laperche, 2001a, p.68**).

Or, compte tenu de l'imperfection et de l'endogénéité de l'information (i.e. influencée par le comportement des individus et des firmes) et de la connaissance (i.e. progrès technique), le marché s'avère incapable de s'autoréguler pour converger vers l'équilibre (**Stiglitz, 1975 ; 1991 ; 2008 ; Greenwald et Stiglitz, 1986¹⁴**).

La main invisible dont parle Adam Smith se révélerait donc incapable de « chasser » les passagers clandestins du marché de la connaissance. Encore plus, serait-elle « *invisible* » parce que simplement elle n'existe pas (**Stiglitz, 1991 ; 2008, p.1693**).

¹⁴ L'étude de Bruce et al. (1986) fournit une analyse théorique solide démontrant qu'en présence d'une information imparfaite et d'incertitudes importantes, les marchés ne peuvent atteindre un équilibre spontané. La thèse défendue par les auteurs est que, compte tenu des coûts d'accès à l'information et des risques de création de nouveaux marchés, il existe des interventions publiques qui sont en mesure d'accroître le bien-être de certains individus sans pour autant détruire celui des autres.

1.1.3.3- Défaillance d'un *free knowledge market* pharmaceutique

Les inventions pharmaceutiques répondent bien aux caractéristiques des biens publics (non-rivales, non excluables) et dont les coûts de la R&D sont particulièrement élevés. Mais, au contraire, elles sont reproductibles à des coûts relativement très faibles (**Grabowski, 2002 ; Coriat, 2008 ; Yacoub, N. et Laperche, 2010**). A titre d'exemple, alors que le coût de R&D et de mise sur le marché d'un princeps innovant est aux alentours de 1 milliards de dollars, les génériques¹⁵ sont fabriqués à des coûts environ 400 fois moins élevés (**U.S. Congressional Budget Office, 1998 ; Reiffen et Ward, 2005**) et vendus à des prix entre 30% et 70% moins chers¹⁶ (**Combe et Haug, 2006**). Le médicament est en effet un bien dont la production a un coût marginal très décroissant ; la production ne représente qu'une partie négligeable dans le coût total du médicament relativement à ses coûts de recherche et de développement (**Duflos, 2007**).

Cet écart de coût favorise l'essor du phénomène de « passagers clandestins » dans l'industrie pharmaceutique. Etant une activité à fortes externalités positives, la R&D pharmaceutique débouche sur des princeps sont facilement reproductible via le reverse engineering, ou la rétro-synthèse (tel que désigné techniquement dans l'industrie chimique et pharmaceutique). En l'absence de mécanismes de protection et

¹⁵ Les médicaments génériques sont définis de diverses façons. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les génériques sont « *des copies des médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps (et sont de ce fait interchangeables). Ils doivent en outre présenter un avantage économique* » (**OMS, 2007**). L'OMC (**2006**) quant à elle définit les génériques selon deux conceptions. Selon la première, un générique est « *un produit qui ne porte pas de marque de fabrique ou de commerce* », il est considéré dans ce sens un « *générique du point de vue de la marque de fabrique ou de commerce* ». Selon la deuxième conception, les génériques sont les « *copies de médicaments brevetés ou les médicaments dont le brevet est arrivé à expiration* ». Dans cette optique, ce sont des « *génériques du point de vue du brevet* » et c'est cette catégorie de génériques que nous entendons dans le cadre de cette recherche.

¹⁶ Outre les faibles coûts de reproduction des médicaments, le niveau relativement bas des prix des génériques s'explique aussi par une politique publique et une politique de santé axée sur la réduction des dépenses de médicaments et d'accroître l'accessibilité des populations aux traitements. Ces choix politiques ont par contre comme conséquence, l'intensification de la concurrence exercée par les laboratoires génériqueurs ce qui affecte négativement la rentabilité des firmes pharmaceutiques innovantes qui ont recours à toute une panoplie de stratégies en vue de préserver la pérennité de leurs produits sur le marché. Nous verrons dans le chapitre suivant que le poids de la concurrence exercée par les génériques est un parmi les facteurs qui poussent les firmes pharmaceutiques à renforcer leur portefeuille de brevets qui, au-delà de leur rôle de valoriser financièrement les efforts de R&D, sont utilisés pour une vocation stratégique. Pour une analyse plus approfondie des stratégies des firmes pharmaceutiques innovantes face à la concurrence des génériques, se référer aux travaux de **Combe et Haug (2006), Abecassis et Coutinet (2008)**.

d'appropriation des bénéfices de leurs inventions, on assiste à un sous-investissement en R&D pharmaceutique et en princeps innovants.

Au long de cette section, a été démontrée l'incapacité d'un *free knowledge market* à propulser l'innovation (en particulier dans l'industrie pharmaceutique). Une des solutions envisageables pour contourner cette défaillance se retrouve dans le « *théorème Coasien* » et connue par la « *solution Coasienne* » (par référence à Ronald Coase). Cette solution revient à mettre en place un mécanisme qui regroupe les éventuels bénéficiaires d'un bien public et les incite à former une sorte de cartel et à rassembler leurs ressources et efforts de R&D en vue d'investir dans la production du bien en question (Coase, 1960).

Sous l'hypothèse de coûts de transaction relativement faibles entre les bénéficiaires potentiels du bien public et de proximité de ceux-ci, il est opportun que la production de ce bien se développe même dans un contexte de *free knowledge market*. En revanche, des coûts de transaction faibles et de proximité entre tous les bénéficiaires potentiels d'un bien public semblent former une hypothèse qui échappe aux conditions de fonctionnement réalistes du marché ; « *un monde à coûts de transaction nuls est souvent décrit comme étant un mode Coasien*¹⁷ » (Coase, 1988).

L'inadéquation de la « *solution Coasienne* » est un argument supplémentaire qui s'ajoute aux développements de la théorie économique étudiés dans cette section et justifie la nécessité du recours à des mécanismes *publics* de correction des défaillances du *free knowledge market* i.e. à des « *arrangements institutionnels* » (Arrow, 1962). Dans la théorie économique, ces mécanismes, sont en mesure de contrebalancer les défaillances du *free knowledge market* et de développer un système incitatif à la R&D et à l'innovation (en particulier pharmaceutique). C'est à l'étude de la typologie, de l'évolution et de l'efficacité de ces arrangements institutionnels -parmi lesquels nous nous intéressons en particulier aux brevets pharmaceutiques- que la section suivante est consacrée.

¹⁷ “*The world of zero transaction costs has often been described as a Coasian world*” (Coase, 1988).

1.2- LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS A L'ECHELLE MONDIALE COMME ARRANGEMENT INSTITUTIONNEL AUX DEFAILLANCES DU MARCHE DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE

« Les économistes du changement technique, dont l'ambition est d'ouvrir la boîte noire de la technologie » (**Laperche, 2004, p.64**) renforcent la relation entre monopole, ou – pratiques monopolistiques au sens de Schumpeter¹⁸ – et innovation. L'argument principal soutenant cette relation pour l'industrie pharmaceutique repose sur les défaillances du *free knowledge market* précédemment analysées. La correction de ces défaillances requiert l'intervention de l'Etat en vue de créer des mécanismes d'incitation à l'investissement dans la R&D pharmaceutique et la mise sur le marché de médicaments innovants.

Dans cette perspective, l'intervention publique s'effectue via la mise en place d'un ensemble « d'arrangements institutionnels » (**Arrow, 1962**) ayant pour objet d'encourager l'investissement dans les biens publics (connaissance, technologie, information intégrées dans les inventions pharmaceutiques). Parmi ces arrangements institutionnels certains reflètent une intervention active de l'Etat dans la R&D (recherche publique), tandis que d'autres consistent plutôt à promouvoir la R&D privée. Parmi ces derniers, figurent les brevets, considérés comme l'arrangement institutionnel le plus approprié aux biens publics (**Arrow, 1962 ; Hamdouch et Depret, 2004**) et donc aux inventions pharmaceutiques (1.2.1).

Durant le XX^{ème} siècle et, notamment, depuis les années 1940, l'industrie pharmaceutique mondiale a connu de nombreuses mutations profondes, tant sur le plan scientifique et technologique (multiplication notable de molécules nouvelles, accroissement des découvertes thérapeutiques, essor des biotechnologies appliquées à la

¹⁸ L'étymologique, le terme monopole émane du grec « *monos* » (seul) et « *polein* » (vendre). Schumpeter remet en question l'existence d'un « monopole » dans ce sens le plus élémentaire du terme i.e. une situation où il existe un vendeur unique offrant un produit à une multitude d'acheteurs et où il n'y a pas de possibilité d'entrées de produit identiques ou similaires. Il souligne donc qu'il est plus approprié d'adopter l'expression « pratiques monopolistiques » pour désigner toutes les situations de monopole qui échappent à cette définition élémentaire (**Laperche, 2004, p.137**), tel que la situation d'un monopole de brevet. Ainsi, dans le cadre de ce travail, pour des raisons de simplification, le terme monopole est appréhendé dans le sens de « pratiques monopolistiques » au sens de Schumpeter.

pharmacie, etc.), que sur le plan légal et réglementaire (dont les plus importantes s'articulent autour de la reconnaissance de la brevetabilité des « produits » pharmaceutiques et son extension géographique à tous les pays membres de l'OMC via la signature des accords ADPIC). La reconnaissance et l'évolution de la brevetabilité des médicaments dans le monde s'inscrit dans la même lignée des arguments théoriques sur l'importance du brevet –ou du pouvoir de monopole qu'il génère– comme étant arrangement institutionnel aux défaillances d'un *free knowledge market* dans l'industrie pharmaceutique (1.2.2).

1.2.1-Des arrangements institutionnels pour corriger les défaillances du marché de l'innovation

Nous avons démontré que dans le cadre d'un accès libre et gratuit aux résultats de la R&D (biens publics), le taux d'innovation dans l'économie a tendance à diminuer (Lopez, 2008). Une intervention publique se révèle nécessaire pour corriger les défaillances du *free knowledge market* et de promouvoir l'investissement dans la recherche.

En revanche, les défaillances du *free knowledge market* ne sont pas « des arguments justifiant la 'substitution' de l'Etat au marché » (Yacoub, L., 2008a). Dans son intervention, l'Etat adopte un rôle d'incitation à l'innovation et à la R&D en parallèle à un rôle primordial des firmes dans l'accumulation de la technologie et le développement des capacités requises pour entreprendre des activités de recherche et d'innovation. Le rôle de l'Etat s'articule donc autour de la mise en place de mécanismes de soutien et d'appui aux firmes pour développer leurs potentiels d'innovation dans un environnement (économique, légal, infrastructurel, ...) favorable.

Cet objectif peut être réalisé par le biais d'une intervention *directe* de l'Etat dans l'activité de la R&D (1.2.1.1) et/ou d'une intervention *indirecte* i.e. à travers l'institution d'un cadre légal et réglementaire incitatif à la recherche et à l'innovation (1.2.1.2).

1.2.1.1- Intervention directe de l'Etat dans la R&D pharmaceutique

L'intervention directe de l'Etat dans l'activité de R&D s'articule autour de deux modalités : la première consiste en l'élaboration de la R&D dans des organismes publics de recherche et la diffusion des résultats dans l'économie (1.2.1.1.1). La deuxième se réfère à la création d'incitations financières directes aux investisseurs privés via le versement de subventions de recherche ou de rémunération *ex post* de la R&D (1.2.1.1.2).

1.2.1.1.1- L'investissement public dans la R&D

Afin de promouvoir une économie de l'innovation, l'Etat peut opter pour l'option d'investir directement dans la R&D. Les résultats de cette activité sont par la suite diffusés sur le marché à titre gratuit et les consommateurs (inventeurs individuels, entreprises, etc.) peuvent les exploiter et les intégrer dans des processus de recherche plus avancés. Dans ce cas, la part majoritaire des coûts et des efforts de recherche est assurée par l'Etat, ce qui réduit nettement la part des dépenses assurée par les investisseurs privés. Celle-ci se limiterait alors à l'affinement de la technologie créée et diffusée par l'Etat et à son intégration dans son propre processus d'innovation (production et commercialisation sous forme de produits finis).

En général, la R&D publique regroupe les travaux de recherche scientifique qui, au moment de leur développement, ont pour principal objectif de faire avancer la science plutôt qu'une finalité économique, ce qui définit la « *recherche fondamentale* ». Menée au sein d'institutions publiques de recherche (universités, laboratoires et organismes publics de recherche, etc.), elle procure des connaissances, des informations, des technologies, qui serviront d'une assise scientifique et technologique pour mener des recherches plus poussées et plus ciblées ; appliquées. Ainsi, la « *recherche appliquée* », est souvent menée par des entreprises privées et regroupe l'ensemble des travaux de recherche scientifique ayant pour objet d'apporter des solutions techniques à des problèmes spécifiques (Mansfield, 1971 ; Patel et Pavitt, 1995a ; 1995b ; Eisenberg, 2006). Contrairement à la recherche fondamentale, la recherche appliquée a une finalité commerciale et s'inscrit donc dans le cadre d'une activité à but lucratif.

Pour **Marshall (1918)**, l'intervention publique ne s'avère bénéfique que pour les activités rentables, tandis qu'elle serait contre-productrice si elle appuie des activités en déclin. Il met toutefois en exergue le rôle important que joue l'Etat dans le développement technologique à travers le financement, aussi bien de la recherche fondamentale que de la recherche appliquée. Selon lui, cette intervention financière a pour objectif de garantir que d'éventuelles distorsions anti-sociales de ces travaux de recherche n'aient lieu. L'objectif ultime étant donc de promouvoir le patrimoine scientifique et technique de la société dans sa globalité ; Etat et entreprises sont impliqués dans l'investissement pour enrichir et alimenter ce patrimoine par des informations, connaissances, technologies nouvelles. Alors que les entreprises seraient plus enclines à se spécialiser dans des domaines plus spécifiques, « *l'État doit encore intervenir dans la production scientifique, afin de diversifier le fonds commun de connaissances disponibles pour tous* » (**Laperche, 2001a, p.69**).

Jusqu'aux années 1980, la part de l'Etat dans la recherche fondamentale et la recherche appliquée était importante se traduisant par l'essor d'innovations majeures dans différents domaines, tels que la défense nationale (bombe atomique, aviation militaire), la santé (découvertes thérapeutiques, nouvelles molécules¹⁹). Cette période d'expansion s'est poursuivie par un ralentissement de l'investissement de l'Etat dans la R&D en partie en raison de l'« *essoufflement de la compétitivité industrielle* » suite à une sophistication poussée dans des innovations mineures (**Ibid, p.70**).

Le recul de la part de l'Etat dans le financement de la R&D est nuancé selon les secteurs d'activité. Ainsi, dans le secteur pharmaceutique, cette part demeure relativement élevée ; par exemple, les Etats-Unis ont dépensé environ 25 milliards de dollars en 2005²⁰ (**CBO, 2006**). Alors qu'une partie relativement réduite de ces dépenses est directement liée au développement de nouveaux médicaments, la part majoritaire est censée financer la recherche fondamentale sur les mécanismes des pathologies dont la compréhension est susceptible d'étayer et d'éclairer la recherche appliquée menée par des laboratoires pharmaceutiques privés en vue de développer de nouveaux médicaments. Dans ce contexte, la recherche publique dans la génomique, la biologie moléculaire, etc. crée de

¹⁹ Nous analysons en détail plus tard dans ce chapitre l'évolution des inventions pharmaceutiques.

²⁰ Le *National Institute of Health* reçoit la part majoritaire du financement voué par le gouvernement américain à la recherche dans les sciences de la vie.

considérables opportunités technologiques susceptibles de stimuler l'investissement privé dans la R&D pharmaceutique. C'est ainsi, que le financement public de la recherche a joué un rôle significativement important dans l'essor de médicaments innovants au cours des 40 dernières années. A titre d'exemple, sur les 21 médicaments les plus influents mis sur le marché entre 1965 et 1992, seuls 5 ont été développés exclusivement par le secteur privé (**Cockburn et Henderson, 2000**).

En revanche, une intervention publique excessive dans le financement de la R&D pharmaceutique peut s'avérer contre-productive pour la recherche privée, en ce sens qu'elle s'y substitue au lieu de la compléter. L'effet d'évincement de la recherche privée par la recherche publique peut se produire de façon directe dans le sens où l'Etat finance ou entreprend des investissements en R&D qui auraient pu être financés ou entrepris par des laboratoires pharmaceutiques (entreprises) privés. Il peut aussi se produire de façon indirecte quand l'Etat se transforme en un acteur concurrent (et plus puissant) aux laboratoires pharmaceutiques en ce sens qu'il bénéficie d'une meilleure accessibilité (physique et financière) aux compétences humaines (chercheurs, scientifiques, ingénieurs, etc.), aux ressources naturelles rares. En outre, le financement de la R&D par l'Etat peut influencer les interactions entre les firmes privées ; il existe plus d'interactions bilatérales entre l'Etat (ses institutions publiques de recherche) et chaque firme privée que des interactions bilatérales et multilatérales inter-firmes privées.

Préserver la spécialisation de l'Etat dans le financement de la recherche fondamentale alors que les firmes privées se spécialisent dans le financement de la recherche appliquée, est en mesure de réduire le risque d'évincement de l'investissement privé dans la R&D, tel est le cas de l'industrie pharmaceutique jusqu'à la fin des années 1990 et début des années 2000. Récemment, cette spécialisation de recherche privée et publique tend, toutefois, à être de plus en plus floue. Des changements structurels du secteur, caractérisés entre autres par l'essor de « géants » pharmaceutiques privés tels que *Pfizer*, *GSK*, ou *Merck*, à la suite de méga opération de fusion et acquisition (F&A) (**Combe et Haug, 2006 ; Abecassis et Coutinet, 2008 ; Yacoub, N. et Laperche,**

2010), se sont traduits par la croissance de la part du secteur pharmaceutique privé dans le financement de la recherche fondamentale²¹.

1.2.1.1.2- Les aides financières directes à la R&D privée

Les aides financières publiques à la recherche sont censées permettre aux investisseurs privés de recouvrer une partie de leurs dépenses de R&D. Ces aides peuvent être accordées sous forme de subventions publiques (**Coriat et Orsi, 2003 ; Duguet et Lelarge, 2004 ; David et al., 2000**) (en amont / au cours de la recherche) ou encore de récompenses publiques *ex post* (**Hall et Van Reenen, 2000 ; Coriat et Orsi, 2003 ; Duguet et Lelarge, 2004 ; Pénin, 2005**) (en aval). Parmi les compensations financières accordées à l'activité de R&D industrielle, figurent aussi les avantages fiscaux ayant pour objet d'atténuer les coûts de la R&D en vue de l'accroître (**Hall et Van Reenen, 2000 ; Coriat et Orsi, 2003 ; Duguet et Lelarge, 2004**).

Dans le cadre d'un système de récompense *ex post*, l'Etat verse des rémunérations financières directement aux inventeurs pour leurs contributions dans l'amélioration du bien-être social. En vertu de cette récompense, l'invention tombe immédiatement dans le domaine public et est donc accessible à tous sans contre partie. Au niveau de l'économie, le système de récompense *ex post* de la R&D a l'avantage de combiner incitation à l'innovation privée et diffusion de ses résultats dans l'économie, ce qui alimente davantage le stock de connaissance disponible pour tous les éventuels inventeurs.

Au niveau de l'inventeur, ce système a l'avantage de l'épargner d'avoir lui-même à récolter commercialement la récompense sur ses recherches²² (**Polanyi, 1944, p.65**), ce qui peut ne pas être réalisable si l'inventeur ne dispose pas des capacités de production

²¹ L'analyse du génome humain dans la fin des années 1990 a été conduite en concurrence entre le NIH et une grande firme privée (*Celera*). Il peut en découler que la recherche publique évince la recherche privée de Celera. [Human Genome Research Institute (2000), "International Human Genome Sequencing Consortium Announces 'Working Draft' of Human Genome", news release, June 26, 2000, available at www.nih.gov/news/pr/jun2000/nhgri-26.htm].

²² La récompense de la recherche est un mécanisme bien ancré dans le temps. En 1714, le gouvernement britannique a promis une récompense de 10.000 livres sterling à la première personne qui réussit de mettre en place un instrument ou une méthode qui permet de mesurer la longitude. La récompense a été remise à John Harrison pour l'invention du chronomètre de marine (**Horrobin, 1986**). De même, Nicolas Appert a reçu en 1810 une récompense de 12.000 francs français suite à l'invention de la conserve appertisée (**Wright, 1983**). Dans la société contemporaine, le prix Nobel représente un système de récompense semblable.

et financières requises pour la commercialisation de son invention. Par ailleurs, ce système se révèle efficace particulièrement dans le cas d'innovations cumulatives où les résultats des recherches antérieures sont des éléments fondamentaux pour pouvoir mener des recherches plus poussées dans le domaine.

Par ailleurs, les différents arrangements institutionnels (investissement publics en R&D, brevets, politique industrielle et de l'innovation, subvention, récompense, avantages fiscaux, etc.) influencent significativement mais de façon différenciée la nature et le domaine de la R&D à entreprendre. Ainsi, dans le secteur pharmaceutique, les dépenses de recherche s'effectuent davantage pour répondre à des besoins esthétiques (obésité, vieillissement, etc.) qu'à des besoins pathologiques (*e.g.* le paludisme). Alors que les modèles d'incitations sous forme d'une intervention indirecte de l'Etat ont pour conséquence de favoriser les intérêts privés (inventeurs), ceux qui incombent à une intervention publique active sont de nature à privilégier plutôt les intérêts sociaux ; c'est ainsi qu'un système de récompense *ex post* tend à promouvoir la connaissance et a création dans des activités à fort bénéfice social plutôt qu'à fortes opportunités de profitabilité purement économique.

Quelle que soit leur forme (subventions, primes, récompenses *ex post*, etc.), l'efficacité des aides publiques à la R&D dépend des capacités de l'Etat (institution de financement) à collecter l'information nécessaire pour évaluer les opportunités de l'innovation (**Gallini et Scotchmer, 2002 ; Lévêque et Ménière, 2006**). Ainsi, pour que les subventions soient efficaces (génératrices d'incitation à l'innovation), il est impératif que l'Etat puisse à la fois, identifier les domaines d'innovation rentables pour la société et les investisseurs (inventeurs, firmes, etc.) ayant les capacités de mener des recherches prometteuses dans ce domaine et s'assurer qu'une fois subventionnés, ces investisseurs fournissent tout de même les efforts nécessaires pour mener à bien l'activité de R&D.

De même, l'octroi de récompense *ex post* stipule que l'Etat fasse l'estimation du coût et du bénéfice social de l'innovation à récompenser afin de l'évaluer à sa juste valeur. En l'absence d'une information suffisante et fiable à propos de ces éléments, les systèmes de récompenses et de subventions publiques à la R&D se révèlent inefficients ce qui

induit une persistance de la défaillance du marché et donc un sous-investissement (sous-consommation de l') en innovation.

En effet, quand la récompense est supérieure au surplus social ceci signifie que l'invention impose un coût supérieur au bénéfice qu'elle génère. *A contrario*, quand la récompense est inférieure au surplus social qu'elle procure, certaines innovations profitables pour la société ne seraient pas entreprises. Ainsi, ce n'est que lorsque la récompense attribuée pour une invention est équivalente au surplus social qu'elle génère qu'un *trade off* entre l'intérêt privé et l'intérêt social peut être atteint.

Ce *trade off* étant difficile à réaliser, remet en question l'efficacité d'une intervention publique directe dans la R&D comme « unique » mécanisme pour stimuler la R&D. D'autres instruments indirects peuvent les compléter en tant que dispositifs d'incitation à l'innovation privée.

1.2.1.2- L'institution d'un cadre légal et réglementaire incitatif à la R&D pharmaceutique

En parallèle aux actions publiques directes en faveur de la R&D publique et/ou privée, l'intervention de l'Etat peut être indirecte et s'exprimer par le biais d'un cadre légal et réglementaire incitatif à l'investissement dans la recherche et l'innovation. Les mécanismes envisagés dans cette perspective s'articulent autour de politiques industrielle et de l'innovation favorables à l'accumulation de la connaissance et de la technologie et de systèmes législatifs (systèmes de brevets) permettant l'appropriation des bénéfices des innovations par les inventeurs. A ce niveau de l'étude nous nous concentrons sur les systèmes de brevet²³.

Le terme brevet (en anglais « *Patent* »), provient du Latin : « *litterae patentes* », signifiant « *lettres ouvertes* ». Traditionnellement, les lettres contenant des droits spéciaux étaient scellées de l'extérieur ; une fois utilisée, la lettre perd sa valeur. *A contrario*, les lettres ouvertes sont scellées de l'intérieur et donc le droit spécial peut être utilisé plusieurs fois sans que sa valeur ne diminue. Par analogie, le droit de brevet

²³ Les politiques industrielle et de l'innovation seront présentées dans le chapitre deuxième.

est un « *patent right* » ou « *open right* », d'où la possibilité de l'exploiter plusieurs fois (Van Dijk, 1994).

Le brevet est un droit de propriété industrielle fortement *exclusif* (Schmidt et Pierre, 1997 ; Chavanne et Burst, 1998). De par sa caractéristique d'être « opposable à tous », il permet à son titulaire de bénéficier d'un *monopole temporaire* de 20 ans sur son *invention*. En vertu de ce monopole, l'inventeur dispose du droit d'interdire l'exploitation, – pour des fins commerciales telles que l'utilisation, la fabrication, la vente, l'importation pour objectif de commerce, etc. – de son invention sans sa préalable autorisation (ADPIC, Art.28, Parag.1a). Le brevet constitue donc un outil de protection des inventions (pendant une période déterminée), contre les risques de son exploitation par des concurrents établis ou éventuels.

1.2.1.2.1- Caractéristiques des brevets

En vertu du droit monopole temporaire qu'il génère, le brevet est un outil qui fournit à son titulaire la garantie de s'approprier son invention ainsi que les bénéfices qui en découlent. Cette garantie est, toutefois, conditionnée par des exigences de contenu de l'invention (ses caractéristiques intrinsèques) et de comportement de l'inventeur (en contre partie du droit de monopole). Ainsi, pour être brevetable, l'invention doit répondre à trois conditions : la nouveauté, l'inventivité et l'applicabilité industrielle (ADPIC, Art.27, parag.1). Une invention est nouvelle « *si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique* » (Chavanne et Burst, 1998). L'invention perd sa nouveauté dès qu'elle est rendue publique ; un inventeur n'est donc pas en mesure de réclamer le dépôt d'un brevet sur une invention qui constitue déjà une partie du domaine public (Moschini, 2001 ; 2005 ; Benlakhdar et Foucault, 2004). L'inventivité d'une création signifie qu'elle est « *non évidente* » pour une personne ayant des compétences ordinaires dans le domaine (ADPIC, Art.27, parag.1). De même, une invention ne peut être brevetable si elle n'est pas industriellement applicable i.e. « *utile* » (ADPIC, Art.27, parag.1) et susceptible d'apporter une solution technique à un problème particulier (Moschini, 2001 ; 2005).

A ces conditions de contenu, s'ajoute la condition de comportement sous forme de l'obligation de l'inventeur de publier une description détaillée de son invention (obligation de divulgation ou de « *disclosure* ») devant permettre aux agents compétents

dans le domaine de l'exécuter : « *Les membres exigeront du déposant d'une demande de brevet qu'il divulgue l'invention d'une manière suffisamment claire et complète pour qu'une personne du métier puisse l'exécuter* » (ADPIC, Art.29, Parag.1). Dans ce sens, le droit de propriété que procure le brevet à son détenteur sépare le droit d'accéder à l'invention (à l'information scientifique et technique, la connaissance, la technologie, ... qu'elle incorpore) du droit de l'exploiter (Fai, 2005).

Bien qu'il n'ait accaparé beaucoup d'attention des économistes que récemment, le principe d'octroi de privilèges spéciaux sous forme de monopole sur des créations immatérielles (brevet) est bien ancré dans le temps.

1.2.1.2- Historique des systèmes de brevets

En effet, les prémices des systèmes de brevets remontent au troisième siècle avant Jésus-Christ où la Grèce antique octroyait une exclusivité d'exploitation temporaire d'une année sur les nouvelles recettes culinaires créatives (Van Dijk, 1994). L'objectif ultime de ce privilège est non seulement de récompenser les créateurs, en leur permettant de s'approprier leurs recettes, mais surtout de stimuler l'inventivité et la créativité de la population dans sa globalité.

Le même principe s'est développé dans le XIII^{ème} et le XIV^{ème} siècle en Autriche, plus précisément, dans la région alpine, afin de promouvoir l'activité d'extraction minière. Dans ce contexte, une loi y a été promulguée, en vertu de laquelle, le premier qui détecte une mine, bénéficie d'un droit de propriété sur l'utilisation minière des ressources naturelles qu'il y extrait. A l'épuisement progressif des mines apparentes (superficielles), ce droit est dès lors octroyé pour le développement de procédés et d'outils mécaniques susceptibles de faciliter l'activité d'extraction des mines profondes (Kaufer, 1989 ; Van Dijk, 1994). La naissance du premier véritable système de brevet, date du 19 mars 1474, suite à la promulgation de « *La Première Loi Générale sur les Brevets* » à la République de Venise (Van Dijk, 1994), en vertu de laquelle les inventeurs bénéficient d'un droit de monopole temporaire de 10 ans sur l'exploitation de leurs inventions. Par cette loi, « *la République de Venise, qui concentre à cette période nombre de scientifiques de qualité comme Galilée* », a pour ambition de « *donner un élan au développement industriel en attirant sur le territoire national des techniques et des savoir-faire étrangers donc inconnus* » (Laperche, 2001b, p.82).

Aujourd'hui, les arguments avancés par des économistes pour justifier la légitimité des systèmes de brevets contemporains coulent dans les mêmes raisonnements poursuivis il y a quelques cinq siècles. Dans les années 1980 et notamment depuis les années 1990, l'étude des brevets a eu un regain d'intérêt manifesté dans la multiplication notable des travaux de recherche sur leur légitimité et leurs impacts économiques et sociaux. Ce regain d'intérêt s'explique, d'une part, par le mouvement mondialement généralisé d'établissement et de renforcement des DPI (des brevets) et qui s'est traduit par la signature, en 1994, des accords ADPIC dans le cadre des négociations instituant l'OMC et en vertu desquels l'application des standards minimum en matière de brevetabilité, est obligatoirement reconnue dans tous les pays membres de l'OMC²⁴. D'autre part, ce regain d'intérêt qu'a revêtu le brevet s'explique, dans une grande mesure, par le débat autour des implications des ADPIC (notamment en matière de brevetabilité), entre autres, pour l'incitation à l'invention, le développement et la diffusion des connaissances dans l'économie.

1.2.1.2.3- Légitimité des brevets dans la théorie économique : pratiques monopolistiques et innovation

Fournir aux inventeurs la garantie de protéger et de s'approprier leurs inventions ainsi que les bénéfices qui en découlent tout en hissant le niveau général de la connaissance et de la technologie dans la société, semble un objectif difficile, voire même impossible, à atteindre d'autant plus dans le cadre d'un optimum de « premier rang » i.e. un « *optimum de Pareto, dans lequel on ne peut améliorer la situation d'un agent – ou groupe d'agents – sans détériorer partiellement celle d'un autre* » (**Hamdouch et Depret, 2001, p.107**).

Le principe fondateur des brevets est pourtant de combiner ces deux finalités *a priori* paradoxales. D'une part, ils permettent la protection et l'appropriation, partielle (**Tirole et Guesnerie, 1985**), de l'invention – étant pourtant un bien public i.e. non-rival et non-appropriable – et des bénéfices qui en découlent, répondant ainsi à l'exigence de l'intérêt privé. De l'autre, ils relancent la diffusion de la connaissance et de la

²⁴ Les circonstances, les résultats et le débat autour de la signature des accords ADPIC sont analysés en détail dans le paragraphe suivant pour mieux expliquer le contexte théorique et légal de la brevetabilité des médicaments.

technologie dans l'économie via la condition de divulgation, ce qui répond aux exigences d'ordre social. N'étant pas en mesure d'établir la juste balance entre ces deux angles d'intérêt opposés, les brevets présentent une réponse de « second rang » à la question de l'incitation à la production des biens publics (en particulier à la R&D) (**Tirole et Guesnerie, 1985 ; Tirole, 1993 ; Van Dijk, 1994 ; Amable et al., 1997 ; Guellec, 1999 ; Hamdouch et Depret, 2001**).

Le brevet apporte une réponse satisfaisante à cette problématique d'autant plus qu'il réussit à assurer un « *compromis de 'second rang' entre les exigences de l'efficacité (ex post) et celles de l'incitation (ex ante)* » (**Tirole et Guesnerie, 1985, p.845**). Sous cet angle, le brevet peut-être considéré comme un contrat entre l'inventeur et la société, en vertu duquel l'exclusivité dont il bénéficie représente la contrepartie des informations qu'il divulgue à propos de son invention (**Denicolò and Franzoni, 2003**) ; le volume et l'importance de l'information divulguée sont une fonction positive du potentiel de la protection octroyée.

A travers un modèle simplifié, qui s'inscrit dans la même lignée que celui élaboré par **Arrow (1962), Tirole et Guesnerie (1985)** démontrent que dans une situation de monopole de production, la décision d'innovation de la firme établie (qui est d'ailleurs prémunie de l'entrée de concurrents) ne s'aligne pas avec celle socialement optimale, en ce sens que : les innovations investies par la firme sont toutes socialement souhaitables, mais il en existe d'autres (des innovations socialement souhaitables) dans lesquelles la firme en question ne s'y engage pas. Cette conclusion se traduit par un sous-investissement en innovations socialement souhaitables ou bénéfiques. Dans une situation de marché concurrentiel avant l'introduction de l'innovation, le gain de profit réalisé par une firme en position de monopole post-innovation (monopole de brevet) est inférieur à la valeur sociale de l'innovation (**Ibid, p.849**) ce qui signifie la persistance de l'écart entre le rythme de l'innovation provoqué par le monopole de brevet et celui socialement sollicité. En revanche, en intégrant la variable « menace » d'entrée d'entreprises concurrentes à la modélisation de cette deuxième situation (situation de monopole post-innovation), le raisonnement confirme « *la thèse de la persistance du monopole* » (**Ibid, p.855**).

De façon générale, la question de la défaillance du marché de l'innovation a été soulevée pour la première fois par **Bentham (1843)** dans le XIX^{ème} siècle dans son

manuel « *Political Economy* » et approfondie plus tard par **Schumpeter (1942)**. Tous les deux insistent sur l'importance du « pouvoir monopolistique » dans l'incitation à l'innovation, ce qui justifie le recours aux brevets. Dans l'analyse économique récente, les arguments théoriques de la brevetabilité reposent principalement sur l'analyse schumpetérienne qui souligne l'importance du monopole (ou des pratiques monopolistiques) dans l'incitation à la recherche et à l'invention. Compte tenu des risques, des incertitudes, des coûts, considérables inhérents à l'activité de R&D, innover « *constitue un exercice à peu près aussi hasardeux que celui consistant à tirer sur une cible, non seulement indistincte, mais encore mobile et, qui plus est, se déplaçant par saccades. Par suite, il devient nécessaire de recourir à des procédés de protection tels que les brevets [...]* » (**Schumpeter, 1942-2002, p.121**).

Ainsi, dans sa réflexion, **Schumpeter (1942)** questionne la thèse – pourtant adoptée par les économistes néoclassiques, de la croissance endogène et de la connaissance (**Arrow, 1962 ; Aghion et Howitt, 2000**) – selon laquelle la concurrence est un moteur de l'innovation et souligne l'impossibilité d'atteindre un équilibre dans un contexte de concurrence parfaite. De son point de vue, c'est plutôt l'innovation qui stimule la concurrence dans la mesure où les effets négatifs du monopole (fixation de prix abusifs, accroissement du profit de monopole au détriment de celui de la société, etc.) ne sont que des effets de court terme et n'apparaissent que dans une situation stationnaire, tandis que dans un contexte marqué par la dynamique de l'innovation, les pratiques monopolistiques exercent plutôt des « *fonctions organiques* » (atténuation des risques, amortissements des chocs, stabilisation de l'économie, etc.) dans le processus de « destruction créatrice » (**Schumpeter, 1942 ; Laperche, 2004**). En effet, dans la « tempête de destruction créatrice », les monopoles sont plus aptes à résister aux changements et à persister sur le marché. Cette résistance est d'autant plus opportune que le monopole dispose d'importantes capacités de R&D grâce à un effet de taille.

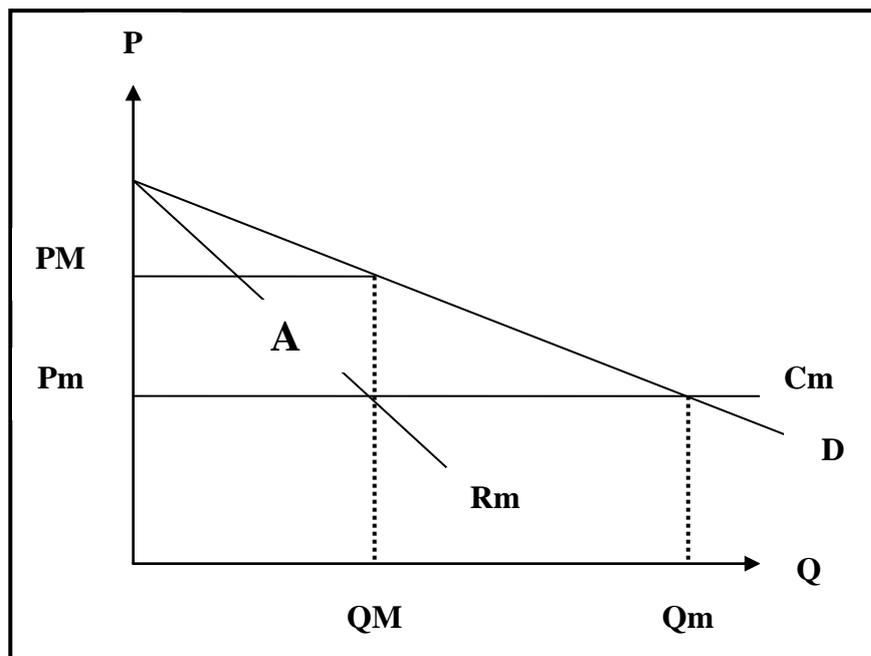
Ainsi, selon cette vision schumpetérienne, le système de brevet, étant un exemple typique de pratiques monopolistiques, se présente comme l'arrangement institutionnel le plus adapté aux biens non-rivaux (**Van Dijk, 1994**). A la différence du système de récompense *ex post* de l'innovation, où c'est l'Etat qui détermine la valeur de la récompense, dans le cadre d'un système de brevet l'inventeur collecte la rémunération de son innovation via l'exploitation de sa position de monopole et sa valeur est

déterminée à travers les règles de jeu de l'offre et de la demande sur le marché de l'innovation en question (**Pénin, 2005**).

En général, le prix pratiqué pour les innovations brevetées étant supérieur au coût marginal de consommation, on assiste à une défaillance du marché sous forme d'une sous-consommation en innovation, dans la mesure où cet écart de coût exclut une tranche de la population pour qui cette innovation n'est plus financièrement accessible. Tel qu'illustré dans le graphique ci-dessous, le prix pratiqué par la firme détentrice du brevet (prix de monopole, PM) est supérieur au coût marginal (C_m). Le profit tiré par le monopole correspond donc à la zone **A**, qui doit être suffisante pour lui permettre de recouvrer les coûts investis dans la R&D (**Van Dijk, 1994 ; Hamdouch et Depret, 2001 ; Lévêque et Ménière, 2006**) et compenser les risques encourus.

La perte en termes de bien-être social est représentée par le triangle **DWL** (*dead-weight loss*). Ainsi, le brevet crée une incitation à l'invention grâce à la rente de monopole qui en découle, mais en même temps, entraîne la détérioration du bien-être social et donc une allocation non-optimale des ressources conduisant à son tour à une sous-consommation en innovation (graphique 1.3).

Graphique 1.3 Profit et détérioration du bénéfice social en situation de monopole de brevet



Une des solutions envisageables pour éviter les pratiques abusives de prix par les détenteurs de brevets, consiste en un système de rachat de brevets par l'Etat. Dans le cadre de ce mécanisme, l'Etat rachète des brevets auprès des inventeurs privés pour les placer par la suite gratuitement dans le domaine public et assurer donc l'accès pour tous à la connaissance, à l'information, aux technologies, qui y sont incorporés. Ce système combine incitation à l'innovation privée (rémunérée par l'Etat en fonction du prix du marché du brevet) et diffusion, tout en éliminant les distorsions de prix de monopole et les tensions concurrentielles dues au risque d'imitation (Kremer, 1998). Mais, si le rachat de brevet par l'Etat permet de tirer les avantages de la brevetabilité en matière d'incitation à l'innovation tout en écartant les limites en matière de détérioration du bien-être social, il présente l'inconvénient de l'éventuelle apparition de passager clandestins. Dans ce sens, les inventeurs potentiels peuvent être enclins à vouloir bénéficier à titre gratuit des technologies, savoirs, informations, connaissance, incorporés dans les brevets rachetés et diffusés par l'Etat plutôt que d'investir eux-mêmes (mobiliser temps, fonds, efforts importants) dans des innovations, qui plus sont incertaines. Ceci est d'autant plus probable que le bénéfice inhérent à l'exploitation d'une invention accessible gratuitement est supérieur à la valeur payée par l'Etat en contre partie de son brevet.

Outre l'effet de distorsion de prix et la perte en termes de bien-être social qui en découle, un système de brevet très stricte peut générer des « *effets secondaires* » sous-optimaux, tels que le gaspillage de ressources dû à un surinvestissement en R&D « *dans cadre d'une course effrénée aux brevets* » (Hamdouch et Depret, 2001, p.109 ; Winter, 1990 ; Ménière, 2007), l'amortissement du rythme de l'innovation cumulative (Kitch, 1977 ; Scotchmer et Green, 1990 ; Scotchmer, 1991 ; 1996 ; Van Dijk, 1994 ; Hamdouch et Depret, 2001 ; Lévêque et Ménière, 2006 ; Ménière, 2007).

C'est dans la perspective de limiter ces effets, désignés par les « *tragédies des anticommons* » (Heller et Eisenberg, 1998), que le droit de monopole octroyé par le brevet est limité dans le temps, dans l'espace et dans le contenu (Nordhaus, 1969 ; 1972 ; Klemperer, 1990). Cette délimitation se traduit par les trois dimensions du brevet, à savoir : i) la longueur du Brevet (*Patent Length*) et qui reflète la durée de vie légale du brevet, fixée par les ADPIC à un minimum de 20 ans ; ii) la largeur du Brevet (*Patent Breadth*) qui définit l'étendue du brevet et qui détermine le degré à partir duquel

les inventions similaires sont considérées comme étant des imitations à l'invention brevetée et iii) la hauteur du Brevet (*Patent Height*) qui identifie le seuil à partir duquel les améliorations de l'invention brevetée sont susceptibles d'enfreindre le brevet.

Bien que **Solow (1956)** ait souligné l'importance du changement technique, il ne l'a pas pour autant endogénéisé dans son modèle de croissance. Le premier modèle économique théorique de croissance où le changement technique est endogénéisé revient probablement à **Kaldor (1957)**. Dans la théorie économique moderne, de nombreux travaux se sont poursuivis dans cette même lignée ; l'intérêt donné par les économistes de la croissance à l'endogénéisation du progrès technique s'est ravivé résultant en une série de nouveaux modèles de croissance (**Romer, 1994 ; Grossman et Helpmann, 1994**).

Le progrès technique a été également endogénéisé dans une optique microéconomique avec le développement par **Arrow (1962)** d'un modèle théorique endogénéisant la décision de R&D des firmes. La relation avec les brevets a été faite pour la première fois par **Nordhaus (1969)** quand il a appliqué le modèle d'**Arrow (1962)** dans l'analyse de la durée optimale du brevet. Plaçant le progrès technique au cœur de son analyse, **Nordhaus (1969, p.74)** souligne que la justification fondamentale des systèmes de brevet réside dans l'endogénéité de la R&D, ainsi, si la plupart des inventions se produit sans intention de R&D, alors l'argument fondateur des brevets devient désuète.

L'ensemble des arguments fondateurs présentés dans le cadre de cette analyse théorique, ne considèrent pas les disparités sectorielles et régionales, étant pourtant des facteurs qui influencent le bien-fondé et l'efficacité du brevet en tant que mécanisme d'incitation à la R&D et à l'innovation. Ainsi, au-delà de ce raisonnement théorique, dans la réalité, la légitimité de la brevetabilité dans certains domaines de la technologie est nuancée, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un secteur étroitement lié avec la santé humaine, tel que l'industrie pharmaceutique, et de pays à capacités de production et d'innovation limitée. Les explications, l'évolution et la portée des brevets pharmaceutiques exigent, en effet, une analyse plus approfondie des textes législatifs fondateurs de la brevetabilité des médicaments et une réflexion analytique du contexte politico-économique de son extension à l'échelle mondiale.

1.2.2-La brevetabilité des médicaments à l'échelle mondiale : un arrangement institutionnel nécessaire pour propulser l'invention pharmaceutique ?

Durant le XX^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique mondiale a connu des mutations profondes, aussi bien sur le plan technologique que réglementaire. Sur le premier plan, l'accélération du progrès technique, l'accroissement des découvertes thérapeutiques et le développement des biotechnologies, ont accéléré la transformation de l'industrie pharmaceutique en une industrie intensive en technologies ; l'innovation se situe alors au cœur des stratégies de développement des grandes firmes du secteur (1.2.2.1). Sur le deuxième plan, ces changements technologiques ont contribué à une restructuration du cadre légal et réglementaire du secteur, manifestée notamment par la reconnaissance et l'extension de brevetabilité des médicaments à l'échelle mondiale (1.2.2.2). La conjonction de ces facteurs s'est traduite par un essor notable du nombre de brevets pharmaceutiques dans le monde (1.2.2.3).

1.2.2-1. L'industrie pharmaceutique mondiale : essor de l'invention et changement paradigmatique

L'intégration des nouvelles technologies appliquées à la santé marque, dans un environnement évolutif, le passage successif de la fabrication pharmaceutique par différents paradigmes technologiques²⁵. Etant un secteur basé sur la science, l'évolution de l'industrie pharmaceutique est fortement influencée par le rythme et la nature du progrès technique (**Hamdouch et Depret, 2001**) et par les capacités d'adaptation des firmes aux changements. C'est ainsi par le rapprochement entre le secteur de la pharmacie et celui de la chimie qu'une industrie pharmaceutique à base de la chimie de synthèse moléculaire a pu se développer. De même, le développement récent des biomédicaments résulte du croisement des recherches dans les domaines de l'industrie pharmaceutique et de la biologie moléculaire.

²⁵ Un paradigme technologique, selon **Kuhn (1983)**, comprend aussi bien le contenu scientifique pur d'une discipline que son organisation sociale et technique.

En effet, l'évolution de l'industrie pharmaceutique dévoile trois ères principales²⁶ : la phase de la médecine traditionnelle, la phase de la naissance et de l'essor de l'industrie pharmaceutique marquée par le développement des médicaments à base de molécules chimiques et la phase de la biopharmacie ou la biologie moléculaire qui se caractérise par le développement de médicaments issus des biotechnologies (biomédicaments). Contrairement à ce que l'on peut croire, ces phases ne se substituent pas, mais plutôt elles s'imbriquent dans la mesure où les technologies développées dans chacune d'elles sont (en partie) adoptées de la phase précédente et adaptées à (ou réintégrées avec) de nouvelles technologies.

1.2.2.1.1- De la médecine traditionnelle à l'industrie pharmaceutique : l'âge d'or de la pharmacie chimique

La médecine traditionnelle consiste en la connaissance, les savoirs, les pratiques, le savoir-faire, etc. exploités à titre de traitement, de prévention de pathologies et/ou de maintien de la santé humaine (et animale). La médecine traditionnelle émane sur les théories, les croyances et l'expérience humaines héritées des populations ancêtres et compilés, accumulés et améliorés dans le temps. Les remèdes développés dans le cadre de la médecine traditionnelle sont principalement issus à base de plantes (médicinales) (OMS, 2008).

Si les thérapies émanant de la médecine traditionnelle ont été enrichies par le développement du commerce international et, donc par l'exploration de nouvelles plantes importées des outre-mer, c'est l'essor de la chimie d'extraction (identification et isolement des principes actifs des plantes) et de la chimie de synthèse (l'obtention d'un composant à partir d'autres composants à travers des réactions chimiques) (Juès, 1998) qui a dessiné les contours de l'« ère industrielle » de la pharmacie et a donné naissance à une « industrie pharmaceutique » (Hamdouch et Depret, 2001) menée, non plus par des officines tel est le cas dans l'ère de la médecine traditionnelle, mais plutôt par des « laboratoires » de fabrication de médicaments.

²⁶ Pour une étude approfondie de l'histoire de l'industrie pharmaceutique et de son évolution paradigmatique, voir les travaux de Dousset (1985), Juès (1998) ; Davis (2000) ; Hamdouch et Depret (2001), Depret (2003).

Dans ce nouveau paradigme, la distinction entre la pharmacie et la chimie est devenue floue ; s'agit-il d'une industrie pharmaceutique qui se base sur les apports des sciences chimiques ou encore d'une industrie chimique appliquée à la santé et à la pharmacie ? La réponse peut être relativement élucidée dans le constat que les plus grandes découvertes thérapeutiques marquant le lancement et la croissance de la phase de la pharmacie chimique ont été développées par des chimistes (e.g. le chimiste *Felix Hoffmann* l'inventeur de, plutôt que par pharmaciens.

Si la fin du XIX^{ème} siècle et le début du XX^{ème} ont été marqué par l'essor des découvertes thérapeutiques, telles que l'acide acétylsalicylique en 1893 par *Felix Hoffmann* (sous le nom commercial de l'Aspirine®), ou encore la pénicilline en 1928 par *Alexandre Fleming* (encadré 1.1), c'est la première décennie de l'après deuxième Guerre Mondiale qui a marqué « *le véritable décollage de l'industrie pharmaceutique mondiale* » (**Hamdouch et Depret, 2001, p.19**) que certains auteurs qualifient de son « *âge d'or* » (**Davis, 2000**).

Encadré 1.1

En 1893, Felix Hoffman – un chimiste allemand travaillant au sein des laboratoires pharmaceutiques allemands *Bayer* – a réussi de synthétiser le dérivé acétylé de l'acide salicylique : l'acide acétylsalicylique. Ce nouveau produit a constitué une véritable révolution dans l'industrie pharmaceutique, étant donné qu'il combine les propriétés analgésiques de l'acide salicylique et son efficacité dans le traitement des rhumatismes et l'abaissement de la fièvre.

Alexandre Fleming (biologiste et pharmacologue écossais), qui concentre ses recherches sur le développement d'antibactériens, a fait une découverte « accidentelle » en 1928 de la pénicilline. Ne servant pendant une décennie que pour le nettoyage des boîtes de Petri, cette découverte a révolutionné l'industrie pharmaceutique du XX^{ème} siècle, son introduction dans la thérapeutique en 1940²⁷ par le pharmacologue *Howard Walter Florey* et le biochimiste allemand *Ernst*

²⁷ La boîte de Pétri est une boîte cylindrique utilisée en microbiologie pour la culture de microorganismes, bactéries, etc.

Boris Chain (lauréats du prix Nobel en physiologie ou médecine en 1945 avec *Alexandre Fleming*).

Source : Dousset (1985) ; Juès (1998) ; Hamdouch et Depret (2001).

Axées aussi bien sur les pathologies physiques, telles que les maladies inflammatoires, que sur les troubles mentaux, comme l'anxiété ou la schizophrénie, cette première vague de la révolution thérapeutique s'est poursuivie dans les années 1960 et 1970 par l'avènement d'une deuxième vague de médicaments qui, bien que dans les mêmes classes thérapeutiques, apportent des améliorations notables à ceux déjà existants, telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antihypertenseurs, ou les traitements cardiovasculaires, etc.

1.2.2.1.2- Essoufflement du paradigme de la pharmacie chimique

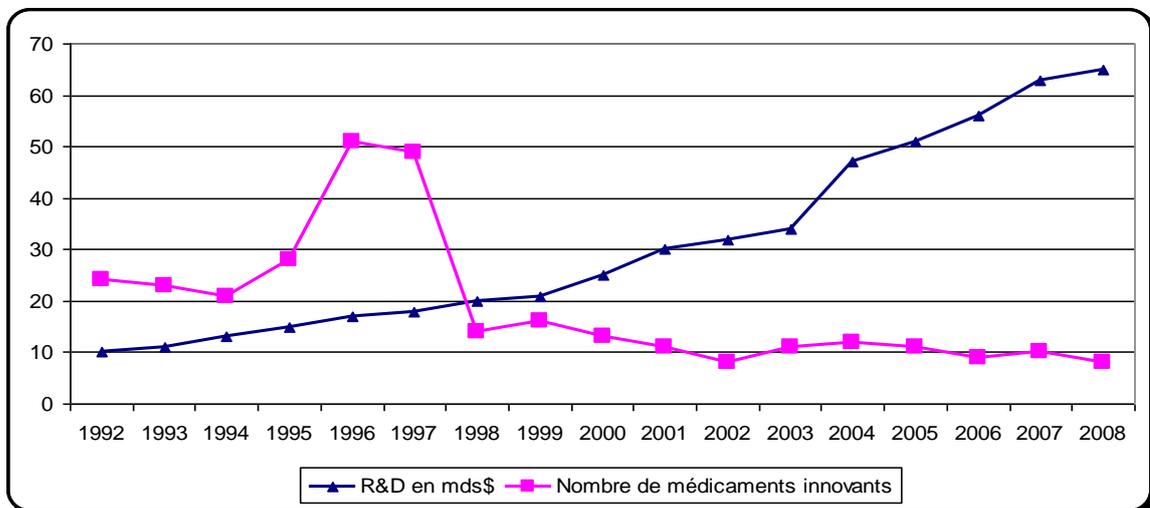
C'est dans les années 1980 que le nombre de molécules chimiques ciblées s'est notablement rétréci, marquant ainsi la saturation de la R&D dans la pharmacie chimique (**Hamdouch et Depret, 2001**) et donc l'essoufflement de ce paradigme technologique.

Le rythme de l'innovation pharmaceutique s'est en effet notablement ralenti depuis les années 1980 ; « *il n'y a eu aucune révolution dans le domaine médical*²⁸ » entre 1980 et 2000. Ainsi, sur les vingt dernières années, le nombre de médicaments véritablement nouveaux lancés sur le marché a en effet baissé par rapport aux années 1940 et 1980. En 2000, 80% des médicaments nouveaux enregistrés en France n'ont pas d'apport thérapeutique remarquable, contre 50% seulement en 1990 (**Halpern, 2001**). De même, aux Etats-Unis, sur les 80 princeps approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2005, 25% seulement sont des entités composées de nouveaux principes actifs, alors que 71 produits des 78 approuvés ne sont que des dérivés de produits plus anciens (**FDA, 2005**).

²⁸ Selon Arthur Levinson (PDG de Genentech la plus grande entreprise de biotechnologies) lors d'une interview avec Financial Times, 6 Avril 2001, p14.

Le repli du rythme de l'innovation pharmaceutique va pourtant de pair avec un accroissement considérable des dépenses de R&D dans le secteur²⁹. C'est un constat *a priori* paradoxal mais qui s'explique par le renchérissement des coûts de la R&D qui, de plus devient de moins en moins rentable et à contenu technologique décroissant. L'accroissement des dépenses de R&D pharmaceutique trace ainsi, la lame supérieure d'un « effet ciseaux » dont le déclin du nombre de médicaments innovants en trace la lame inférieure (graphique 1.4).

Graphique 1.4 Evolution des dépenses de R&D et de l'innovation aux Etats-Unis : l'effet ciseaux



Source : à partir de PhRMA (2009)

Ce phénomène (d'effet ciseaux) marque un essoufflement du cycle de la pharmacie chimique qui semble se supplanter progressivement par un nouveau paradigme technologique de la pharmacie, celui des biotechnologies moléculaires (**Hamdouch et Depret, 2001 ; Depret, 2003 ; Cockburn, 2006, Duflos, 2007**).

1.2.2.1.3- Essor des biotechnologies pharmaceutiques

Bien qu'elles n'aient pris un remarquable regain d'intérêt que depuis une trentaine d'années, les biotechnologies, définies comme « l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents

²⁹ Devancées seulement par l'industrie automobile, les dépenses de R&D pharmaceutique ont notablement crû sur les vingt dernières années allant de 10 milliards de dollars en 1992 à environ 66 milliards de dollars en 2008 (**PhRMA, 2009**).

biologiques pour produire des biens et services » (OCDE³⁰), ont des origines historiques bien ancrées dans le temps (Hamdouch et Depret, 2001). Traditionnellement utilisées, entre autres, pour la fermentation des aliments, les nouvelles biotechnologies appliquées à la santé (ou biotechnologies rouges) servent à découvrir, traiter et prévenir les pathologies, mais également à en identifier les causes. De ce fait, l'objet ou l'apport principal des biotechnologies rouges par rapport à la pharmacie chimique, c'est qu'elle permet de séparer les causes environnementales de celles génétiques. De la sorte, il s'agit bien d'une véritable « *révolution scientifique* » qui joint des enjeux thérapeutiques importants et d'une double dimension : curative et préventive (Ibid, 2000).

L'identification des gènes responsables des pathologies est censée accroître les potentialités de découverte de nouveaux médicaments et de réduire le taux et les coûts d'échecs et qui représentent aux alentours de 75% des coûts des médicaments de la pharmacie chimique (Radal et Alexandre, 2000). Les médicaments issus des biotechnologies (ou biomédicaments) sont développées via génie génétique³¹ (Angell, 2005, p57), se développent depuis une trentaine d'années. Ils représentent le nouveau créneau porteur de l'innovation pharmaceutique. En effet, « *les nouvelles biotechnologies se sont peu à peu imposées comme une alternative au paradigme de la chimie en apparaissant au fil des progrès engendrés comme plus fécondes, plus simples, plus cohérentes, plus précises et plus efficaces pour résoudre les problèmes non résolus par les méthodes pourtant rationalisées du paradigme dominant* » (Hamdouch et Depret, 2000, p.15). Dans ce contexte, nombreux laboratoires approfondissent leurs efforts de R&D dans la branche des biotechnologies. C'est un créneau porteur pour l'industrie pharmaceutique et qui permettrait aux laboratoires innovants d'assurer une avance technologique qui serait à l'abri de la concurrence des génériques pour encore quelques décennies. Ceci explique l'essor du marché des biomédicaments ayant représenté environ 40% des médicaments nouveaux en 2005, est en croissance exponentielle. En 2007, il a été estimé à 50 milliards de dollars, contre 38 milliards de

³⁰ http://www.oecd.org/about/0,3347,fr_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html

³¹ Le génie génétique est l'ensemble des techniques qui permettent d'isoler un gène d'un organisme, de le modifier et le transférer dans un autre organisme. A titre d'exemple, la fabrication de l'hormone de croissance et de l'insuline humaine est issue du génie génétique.

dollars en 2003 et en 2006, et a représenté 7% du marché pharmaceutique mondial (Perez, 2007).

L'évolution de l'industrie pharmaceutique mondiale s'inscrit dans le cadre d'un processus de « *destruction créatrice* » schumpetérien. C'est en réponse à l'ampleur du changement technique (essor de l'activité chimique) que la médecine traditionnelle s'est progressivement supplantée par la pharmacie chimique, ou plutôt par une « industrie » pharmaceutique à base de la chimie d'extraction et de synthèse. Après avoir impulsé un nombre important d'inventions et d'innovations pharmaceutiques, ce paradigme technologique s'essouffle déclarant le début de la fin d'un cycle en phase de déclin et annonçant la relance d'un autre en phase de croissance (biotechnologie).

Toujours est-il que le développement de nouveaux médicaments demeure une activité intensive en technologies, connaissance, savoirs, savoir-faire. En même temps, c'est une activité autant génératrice d'externalités positives, exposant les inventeurs à un risque important d'imitation³². Le développement notable des inventions pharmaceutiques dans le XX^{ème} siècle, explique, dans une grande mesure, l'introduction et le renforcement des brevets pharmaceutiques à l'échelle mondiale ; l'« âge d'or » de la pharmacie chimique semble correspondre à (voire même générer) un « âge d'or » de la brevetabilité des médicaments.

1.2.2-2. Extension de la brevetabilité des médicaments à l'échelle mondiale : historique et motifs

L'insertion (au sens de l'adaptation et de la compétitivité) de la firme pharmaceutique dans ces nouveaux paradigmes changeants est conditionnée, tant par ses capacités endogènes de recherche et de création de la connaissance, que par ses capacités d'absorber et d'intégrer, dans ses activités d'invention et de production, les nouvelles technologies exogènes issues du secteur pharmaceutique et d'autres secteurs de la science connexes. Dans ce sens, l'industrie pharmaceutique, reposant sur la science et la

³² Dans le nouveau paradigme de la biopharmacie, le risque d'imitation est nettement plus réduit du moins limité aux grands groupes de l'industrie. En effet, contrairement à l'imitation des molécules chimiques, la reproduction d'une molécule (protéine) issue de la biotechnologie est un processus non moins coûteux que celui de sa production. L'innovation dans les biotechnologies pharmaceutiques constitue donc une sorte de barrières à l'entrée *per se*.

diffusion et étant à fortes externalités positives, est considérablement exposée au risque de l'imitation.

Si le développement notable des inventions pharmaceutiques depuis les années 1940 constitue le principal élément expliquant la brevetabilité des médicaments dans les pays développés (1.2.2.2.1), c'est l'intensification de la concurrence – due à la libéralisation économique et au développement des capacités d'imitation et de production pharmaceutique dans de nombreux pays émergents – qui justifie son extension dans les PED via les accords ADPIC (1.2.2.2.2). A la différence des autres domaines de la technologie, la brevetabilité des médicaments est subordonnée à une réglementation spécifique de par la liaison étroite du secteur avec la santé publique (1.2.2.2.3).

1.2.2.2.1- Brevetabilité des médicaments dans les pays développés

La reconnaissance de la brevetabilité des médicaments dévoile une évolution chronologique inégalitaire au sein des pays développés. Jusqu'à la signature du *Patent Cooperation Treaty (PCT)* en 1960, la convention de Paris (1883) a représenté la référence internationale en matière de protection de la propriété industrielle. En vertu de cette convention, les produits pharmaceutiques sont exclus de la brevetabilité ; seuls des brevets de procédés pharmaceutiques peuvent être déposés et obtenus. Ainsi, une molécule peut être librement copiée pourvu qu'elle soit développée via un procédé de fabrication différent que celui breveté. Dans ce sens, la brevetabilité des produits pharmaceutiques incombe aux compétences des législations nationales en matière de propriété industrielle. Les Etats-Unis ne différencient pas les produits pharmaceutiques des autres produits chimiques et reconnaissent par conséquent leur brevetabilité depuis la première loi américaine sur les brevets (**Boldrin et Levine, 2008**).

En revanche, en Europe la brevetabilité ne s'est étendue qu'à partir de la fin des années 1940 aux produits pharmaceutiques. Cet écart chronologique a permis à l'inventeur allemand de *l'Aspirine, Felix Hoffmann*, d'obtenir un brevet de produit aux Etats-Unis mais pas en Europe (encadré 1.2). De façon générale, l'observation de l'évolution de la brevetabilité des médicaments dans les pays développés dévoile une évolution chronologique concomitante avec l'« âge d'or » de l'industrie pharmaceutique i.e. avec le décollage des inventions dans le secteur (Tableau 1.2).

Encadré 1.2

Les dispositions de la convention de Paris ne reconnaissent pas la brevetabilité des « produits » pharmaceutiques, relevant toujours des compétences des législations nationales. Dans l'impossibilité de déposer un brevet sur l'acide acétylsalicylique, la firme *Bayer* s'est contentée de déposer, le 1^{er} février 1899 en Allemagne, un brevet de procédé et une marque de commerce sur l'« *Aspirine*® ». Conformément aux dispositions de la convention de Paris, la marque *Aspirine* a été déposée, quelques mois plus tard, en France. Par ailleurs, les laboratoires *Bayer* ont déposé une demande de brevet de produit sur *l'Aspirine* aux Etats-Unis en 1897 et ont pu l'obtenir en 1899, avec *Felix Hoffman* comme inventeur ; ce fut donc le premier brevet de produit dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique. En vertu de ce brevet, *Bayer* a bénéficié d'un droit de monopole de 20 ans -depuis la date de dépôt- pour l'exploitation, la fabrication et la commercialisation de *l'Aspirine*. Le laboratoire a mené une bataille juridique pour préserver le monopole de brevet sur *l'Aspirine*, mais il fini par perdre le procès ; la molécule est tombée dans le domaine public à l'échéance prévu i.e. vingt ans plus tard.

Source : *Fuster et Sweeny (2011)*.

C'est dans ce cadre que les brevets de produits pharmaceutiques ont été reconnus au Royaume-Uni en 1949 et qu'en 1959 l'ordonnance du 4 février et ensuite la loi du 2 janvier 1966 les ont introduits en France. L'interdiction à ces brevets en France n'a été totalement abolie qu'en 1978 (**Mfuka, 2002**). En Allemagne, les brevets de produits pharmaceutiques n'ont été reconnus qu'à partir de 1968. Parallèlement, en Suisse les brevets de produits pharmaceutiques n'ont été mis en œuvre qu'à partir de 1977, juste une année plus tard qu'au Japon. Avant cette date, seuls les procédés pharmaceutiques étaient brevetables en Suisse et ce conformément à la loi du 21 juin 1907 et qui a été mise en place suite aux pressions exercées par l'Allemagne premier concurrent pharmaceutique à la Suisse.

A la fin des années 1970, l'Italie a été le cinquième producteur et le septième exportateur de médicaments en l'absence de protection par brevets des produits pharmaceutiques. Dans une perspective de lutter contre cette concurrence, la cours

suprême en Italie a introduit, en 1978, la brevetabilité des produits pharmaceutiques en réponse aux pressions exercées par 18 firmes pharmaceutiques étrangères ayant réclamé le renforcement du système de brevets pharmaceutiques en Italie. De même, en Espagne la loi de 1931 permet le dépôt de brevets de procédé pharmaceutiques mais interdit explicitement la brevetabilité de toutes substances, notamment celles pharmaceutiques.

Tableau 1.2 Chronologie des inventions pharmaceutiques et de la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments dans les pays développés

Année	Invention	Effet thérapeutique	Date (brevetabilité des médicaments)	Pays
1911	Salvarsan®	Syphilis		
1928	Pénicilline	Propriété de nettoyage et de stérilisation des boîtes de <i>Petri</i>		
1940	Pénicilline	Antibiotiques bactériostatiques		
1944	Prontosil®	Antituberculeux		
			1949	Royaume-Uni
			1959	France
1960s	AINS	anti-inflammatoires		
1960	Librium®	Anxiolytique - hypnotique		
1963	Valium®	Anxiolytique - hypnotique		
			1968	Allemagne
1976	Atenolol®	Antihypertenseur Angine de poitrine Infarctus de myocarde	1976	Japon
1976	Tagamet®	antiulcéreux		
			1977	Suisse
			1978	Italie
			1986	Espagne

Source : compilation à partir de références diverses

L'introduction des brevets de produits pharmaceutiques n'a été reconnue en Espagne qu'en 1986 suite à son adhésion à la Communauté Economique Européenne (CEE) et la promulgation de la « *Ley de Patentes* », une loi qui n'a été mise en œuvre qu'à partir de 1992 (Mfuka, 2002 ; Boldrin et Levine, 2008).

Outre l'essor d'une « matière à protéger », l'accélération de la libéralisation économique, traduite par l'essor du commerce international a intensifié la concurrence et mondialisé les risques d'imitation venant d'autres pays et régions. C'est dans l'objectif de se protéger contre ces risques croissants que des laboratoires pharmaceutiques innovants ont exercé des pressions sur les gouvernements des pays développés afin de reconnaître la brevetabilité des médicaments (Boldrin et Levine, 2008).

Dans ce cadre, l'Association Allemande de l'Industrie Chimique explique l'application relativement tardive des brevets de produits par rapport à ceux de procédé pharmaceutiques en Allemagne par les différences en termes de valeur sociale entre ces deux variantes de DPI. En effet, un produit chimique peut être obtenu par différents processus, différentes méthodes, voire même par la mise en place de différents ingrédients. De la sorte, la brevetabilité des procédés pharmaceutiques permet de récompenser le titulaire du brevet sans pour autant inhiber de futures innovations de procédés et c'est ce qui accorde une certaine valeur sociale positive aux brevets de procédé. Par opposition, on discerne une valeur sociale négative inhérente à la brevetabilité des produits pharmaceutiques, dans la mesure où elle exclut les autres laboratoires de produire le même médicament, même via un processus différent. La non reconnaissance des brevets de produits pharmaceutiques en Allemagne jusqu'à 1968 a amené les laboratoires allemands, comme *Bayer*, de déposer des brevets sur leurs molécules dans les pays où la loi l'autorise, notamment aux Etats-Unis et au Royaume-Uni où ils estiment, plus élevé le risque d'imitation (Boldrin et Levine, 2008).

Ainsi, depuis la deuxième Guerre Mondiale, les brevets pharmaceutiques ont connu un mouvement notable d'extension et de renforcement. A titre d'exemple, avec la signature du « *the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* » le 24 septembre 1984, plus connu par the « *Hatch-Waxman Act* », les Etats-Unis ont renforcé la protection des produits pharmaceutiques en prolongeant leur durée de vie de cinq

années additionnelles. Cette réforme a pour objectif de prolonger la durée de vie effective des brevets pharmaceutiques (**Mossinghoff, 1999**). Le renforcement du système de brevet américain s'inscrit dans le cadre d'une prise de conscience de la déficience du principe de l'open source (**Coriat, 2002**) et qui a donné naissance à d'autres réformes allant dans le même sens de la consolidation de la protection de la propriété industrielle. C'est dans ce cadre que le *Bayh Dole Act* a été signé en 1980 et qui procure aux universités le droit de déposer des brevets sur des inventions financées sur fonds publics.

La brevetabilité des médicaments dans les pays développés a été ultérieurement étendue dans les PED via la signature des accords ADPIC en 1994. L'entrée en vigueur de ces accords a marqué un tournant dans l'évolution des industries pharmaceutiques – naissantes – de ces pays.

1.2.2.2- Brevetabilité des médicaments Dans les PED : une réforme spontanée ou une contrainte impulsée par les pays développés ?

La signature des accords ADPIC (entrés en vigueur le 1^{er} janvier 1995) demeure, en effet, le fait le plus marquant de l'histoire des DPI, ayant donné naissance à une sorte de droit international de la propriété intellectuelle pour assurer l'harmonisation de la réglementation et du respect des DPI dans tous les Etats membres de l'OMC. Les standards minimums mis en place par les ADPIC en matière de brevetabilité reposent dans une grande mesure sur les dispositions fondamentales de la convention de Paris sur la propriété industrielle (1883)³³. Ainsi, les accords ADPIC se présentent comme un complément ou comme une continuation plutôt que comme un substitut aux conventions du XIX^{ème} siècle sur la propriété intellectuelle (**Schmidt et Pierre, 1996**). Les ADPIC marquent une extension de double dimension : une dimension de contenu (nouveaux secteurs – pharmaceutique ; nouveaux composants – médicaments) et une dimension géographique (nouveaux pays).

L'instauration de standards minimum de DPI via les ADPIC a requis et requiert encore des réformes au niveau des législations nationales des pays membres de l'OMC.

³³ De même, les normes de protection des droits d'auteurs et droits connexes dérivent des dispositions de la convention de Bernes sur les œuvres littéraires et artistiques (1886).

Comme le souligne **Deere-Birkbeck (2010)**, ces réformes sont structurelles dans les pays en développement (PED), où avant l'entrée en vigueur des ADPIC, la protection des DPI est faible voire absente dans certains domaines. S'aliéner avec les normes des ADPIC signifie donc *a priori* un renforcement des systèmes de brevets dans les PED. Mais, les standards des ADPIC s'avèrent moins restrictifs que ceux imposés par certains accords bilatéraux ou régionaux de libre-échange (**Pedro Roffe et al., 2010**).

D'autres économistes (**Combe et Pfister, 2001 ; Coriat, 2002 ; Rémiche, 2002**) soulignent que les brevets favorisent les détenteurs des droits privés et restreignent le domaine public des nouvelles informations et technologies requises pour le développement des capacités d'invention. Il en découle que les ADPIC défavorisent les « consommateurs » de technologies que sont les PED. Leur application dans ces pays s'explique donc par la nature pluridisciplinaire des accords de l'OMC. Si les ADPIC constituent une contrainte pour les PED, d'autres accords de l'OMC comme ceux sur l'agriculture ou le textile, leurs sont une opportunité. Il s'agit donc d'un compromis ou d'un « *trade-off* » établi dans une impulsion donnée par les pays développés, les Etats-Unis en tête (**Mfuka, 2001 ; Coriat, 2002 ; Clift, 2010**). C'est ce « *trade-off* » qui semble justifier la négociation dans le cadre de l'OMC d'une question qui relève plutôt des compétences de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle³⁴ (OMPI).

Sous cet angle, la légitimité de l'OMC à gérer les questions relatives à la propriété intellectuelle est remise en cause ; combler les lacunes des ADPIC impose leur insertion dans un cadre de référence plus équilibré, celui de l'OMPI (**Dinwoodie et Dreyfuss, 2010**). Dans une optique différente, selon les partisans des ADPIC, ces lacunes relèvent plutôt du laxisme de certains pays en matière d'application des brevets, dont la correction impose la mise en œuvre de nouveaux standards et instruments internationaux garantissant, non seulement la « reconnaissance » des brevets, mais aussi leur application *in facto* (ou « *enforcement* »).

Heurtées à la persistance des infractions de brevets issues non plus seulement des PED mais récemment d'un bon nombre de pays industrialisés, les initiatives des *ADPIC-plus* et des *ADPIC-plus-plus* ont été translatées vers de nouveaux cadres de négociation à

³⁴ « Ce coup de force n'a pas été facile à imposer. Les États-Unis ont tenté à trois reprises d'obtenir un accord à l'OMPI (Organisation mondiale de la propriété intellectuelle), mais sans succès : dans cette institution, chaque pays dispose d'une voix, et les États-Unis étaient systématiquement mis en minorité. Ils se sont alors tournés vers l'OMC, où les décisions se prennent par consensus, et ont réussi à obtenir l'accord des pays du sud grâce à une série de négociations commerciales bilatérales portant sur des ventes d'acier plat ou encore de textile » (**Coriat, 2002**).

caractère plus exécutif, tels que l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD). Ces initiatives construiraient de nouvelles barrières au commerce international et ce, par le transfert de la responsabilité du contrôle des infractions en matière de brevets d'un cadre juridique à un cadre administratif (les douanes) (Li, 2010). Il en découle que contrairement aux principes de l'OMC, de telles initiatives sont susceptibles de freiner l'accessibilité de certains PED aux nouvelles technologies, dans un contexte où ils sont censés être plutôt assistés pour établir un système national équilibré de brevet leur permettant une meilleure insertion dans l'économie mondiale de la connaissance.

De façon générale, les travaux sur les implications des ADPIC sur les économies émergentes – notamment ceux traitant du cas de l'industrie pharmaceutique – (Mfuka, 2002 ; Guennif et Mfuka, 2002 ; Coriat, 2002 ; Rémiche, 2002 ; Reichman, 2010), critiquent dans leur majorité l'extension de la brevetabilité dans les PED, dans la mesure où elle se traduit par la privation de l'un des « *droits fondamentaux de l'humanité, le 'learning by imitating', dont nous, pays occidentaux, avons pourtant usé au cours de notre développement*³⁵ » (Coriat, 2002). A titre d'exemple, dans le début du XX^{ème} siècle, la Suisse a bénéficié de la non brevetabilité des médicaments pour développer une industrie pharmaceutique locale basée dans une grande mesure sur la copie et l'imitation des inventions thérapeutiques étrangères, notamment allemandes (Reinhard, 2001).

Etant donné la particularité du secteur pharmaceutique (accessibilité aux médicaments i.e. dimension sociale), les accords ADPIC prévoient des exceptions et clause spécifiques à l'application des brevets dans les PED et ce afin de concilier objectifs économiques (rentabilité des inventeurs) et sociaux (accessibilité aux médicaments, diffusion des technologies et de la connaissance).

1.2.2.2.3- Caractéristiques spécifiques des brevets pharmaceutiques

De façon générale, les accords ADPIC (1994, Art.27, parag.1) prévoient qu'un « (...) brevet pourra être obtenu pour toute invention, de produit ou de procédé, dans tous les

³⁵ A l'époque où le livre était le moyen le plus important de diffusion de la connaissance, les Etats-Unis se sont opposés au respect de la réglementation anglaise en matière de protection des droits d'auteur afin de pouvoir en profiter à titre gratuit jusqu'à l'établissement d'une base scientifique, littéraire américaine nationale indépendante de l'imitation (Van Dijk, 1994 ; Coriat, 2002).

domaines technologiques, à condition qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'application industrielle³⁶ ».

Par ailleurs, les ADPIC prévoient des exceptions quant à l'application de la brevetabilité. En effet, les pays membres de l'OMC peuvent « *exclure de la brevetabilité les inventions dont il est nécessaire d'empêcher l'exploitation commerciale sur leur territoire pour protéger l'ordre public ou la moralité, y compris pour protéger la santé et la vie des personnes et des animaux ou préserver les végétaux, ou pour éviter de graves atteintes à l'environnement³⁷ » (OMC, 1994, ADPIC, Art.29, Parag.2).*

Le troisième paragraphe du même article des accords ADPIC permet aux pays membres d'exclure de la brevetabilité « *les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales pour le traitement des personnes ou des animaux, les végétaux et les animaux autres que les micro-organismes, et les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux, autres que les procédés non biologiques et microbiologiques. Toutefois, les Membres prévoiront la protection des variétés végétales par des brevets, par un système sui generis efficace, ou par une combinaison de ces deux moyens » (OMC, 1994, ADPIC, Art.29, Parag.3).*

Dans ce contexte, il est indéniable que les produits pharmaceutiques répondent aux conditions de brevetabilité ce qui justifie leur protection par brevet. Ainsi, comme on l'a déjà présenté, selon les dispositions des ADPIC, la brevetabilité ne s'étend plus seulement aux procédés mais également aux *produits* pharmaceutiques. En vertu des accords ADPIC, la brevetabilité est reconnue dans tous les domaines de la technologie, dont l'industrie pharmaceutique. Il s'agit sur ce plan d'une extension de domaine du brevetable. De même, l'adhésion d'un pays à l'OMC implique automatiquement sa signature des accords ADPIC et par conséquent, reconnaissance et l'application des standards minimum de protection de la propriété intellectuelle.

En matière de brevetabilité des médicaments, les ADPIC tentent un compromis entre la protection des intérêts privés des laboratoires pharmaceutiques (en termes de protection

³⁶ « *Les expressions 'activité inventive' et 'susceptible d'application industrielle' pourront être considérées par un Membre comme synonymes, respectivement, des termes 'non évidente' et 'utile' » (ADPIC, Art.27, parag.1).*

³⁷ Cette exclusion ne doit cependant pas relever du simple fait de la législation nationale du pays en question.

de leurs inventions) et l'intérêt social (en termes d'accessibilité des consommateurs à faibles revenus aux médicaments). Ce dilemme a résulté en une série d'exceptions dont certaines sont prévues depuis la signature des accords ADPIC alors que d'autres ont été complétées dans le cadre de déclarations ministérielles ultérieures, dont la plus importante (en termes de réformes) est la Déclaration de Doha en 2001 (encadré 1.3).

Encadré 1.3

Des marges de manœuvres ont été négociées dans le cadre de la conférence ministérielle de Doha en 2001 ayant débouché sur la déclaration de Doha. Cette déclaration prévoit des dispositions complémentaires à celles des ADPIC en vue de concilier entre les intérêts privés (des laboratoires pharmaceutiques) et les intérêts publics (les considérations de santé publique dans les PED). C'est dans ce contexte que la déclaration de Doha prévoit aussi bien des mesures qui renforcent la protection des brevets pharmaceutiques que des mesures qui laissent une marge de manœuvre aux PED afin de « contourner » ces brevets :

1. Une prolongation de la durée des brevets pharmaceutiques de 5 années additionnelles : à l'instar des brevets dans tous les autres domaines de la technologie, les brevets pharmaceutiques sont octroyés pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande. En revanche, les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent pas commercialiser leurs produits et exploiter le brevet avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dont l'octroi peut prendre des années. C'est dans la perspective de compenser cette période d'inertie que les détenteurs des brevets pharmaceutiques ont la possibilité de réclamer un Certificat Complémentaire de Protection (CPP) qui se traduit par une prolongation des droits du titulaire du brevet ;
2. La possibilité d'octroi d'autorisation de licences obligatoires³⁸. Néanmoins, il est indéniable que l'octroi des licences obligatoires n'est autorisé que pour des maladies bien précises qui figurent sur une liste publiée par l'OMC et révisée annuellement. Cette liste est, pourtant, fortement critiquée par les PED et les organisations non gouvernementales, telles que Médecins Sans Frontières (MSF). En effet, on incrimine les pays développés

³⁸ Les licences obligatoires consistent en une procédure administrative par laquelle un gouvernement octroie une licence sans l'autorisation de son détenteur pour des cas d'urgence (relatifs à la défense, à la santé...), ou simplement pour inciter à la recherche et motiver la concurrence (**Act up, 2000**). Le détenteur, qui reçoit une compensation financière en contrepartie, peut participer à la négociation ou être informé par simple avis du gouvernement (**Bizet, 2003**).

d'avoir incorporé dans la liste, exclusivement des maladies dont les traitements existent déjà mais que leurs brevets ont expiré, des maladies qui n'ont pas de traitements médicaux et des maladies pour lesquelles les efforts en R&D sont insuffisants (dans un sens où, peu de traitements leurs sont disponibles ou susceptibles d'être développés dans un proche avenir);

3. Prolongation de la période d'introduction des DPI pharmaceutiques dans les PMA jusqu'à 2016 ;
4. L'institution d'un conseil spécialisé pour trouver une solution au problème d'insuffisance des capacités de production pharmaceutique dans les PED, susceptible de nuire à l'exploitation des licences obligatoires.

De même, le Conseil Général de l'OMC a adopté en 2003 une décision permettant l'exportation de médicaments fabriqués sous licence obligatoire, ce qui n'était pas autorisé selon les dispositions initiales des ADPIC. En effet, ceci constitue « *des dérogations aux obligations énoncées aux paragraphes f) et h) de l'article 31 de l'Accord sur les ADPIC en ce qui concerne les produits pharmaceutiques* » (OMC, 2003)³⁹.

Par ailleurs, bien que les dispositions de la déclaration de Doha (2001), stipulent que les produits pharmaceutiques fabriqués sous licences obligatoires soient destinés exclusivement au marché local, elles posent toutefois la question pour les pays dont les faibles capacités de production ne leur permettent pas de profiter de cette dérogation : « *Nous reconnaissons que les Membres de l'OMC ayant des capacités de fabrication insuffisantes ou n'en disposant pas dans le secteur pharmaceutique pourraient avoir des difficultés à recourir de manière effective aux licences obligatoires dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC. Nous donnons pour instruction au Conseil des ADPIC de trouver une solution rapide à ce problème et de faire rapport au Conseil général avant la fin de 2002* » (OMC, 2001, **Déclaration de Doha, 2001, Parag.6**).

Parallèlement, la décision du 30 Août 2003 autorise les importations parallèles de médicaments dans des conditions particulières. Avant de présenter ces conditions

³⁹ « *Sera dérogé aux obligations d'un Membre exportateur au titre de l'article 31 f) de l'Accord sur les ADPIC en ce qui concerne l'octroi par ce Membre d'une licence obligatoire dans la mesure nécessaire aux fins de la production d'un (de) produit(s) pharmaceutique(s) et de son (leur) exportation vers un (des) Membre(s) importateur(s) admissible(s)* » (OMC, 2003, **Art.2**).

d'application, il est impératif de définir d'abord la notion même des importations parallèles qui consistent à l'importation de produits brevetés en provenance d'un pays tiers à celui d'origine du titulaire du brevet et où le prix pratiqué est moins élevé. Ceci permet au pays importateur d'assurer un meilleur accès aux produits pharmaceutiques en tirant un avantage financier inhérent à la différence de prix pratiqués. Cette pratique, considérée dans l'Union Européenne comme un moyen efficace pour l'égalisation des prix, est très contestée par les Etats-Unis ; pourtant ceux-ci y recourent souvent (**Act up, 2000**)⁴⁰.

Ainsi, les ADPIC accordent aux PED une période transitoire additionnelle de 5 années pour étendre la protection aux produits technologiques - dépourvus de la brevetabilité avant l'adoption de l'accord – tel est le cas pour l'industrie pharmaceutique⁴¹ (**ADPIC, Art.66**). En ce qui concerne les pays les moins avancés (PMA), l'application des normes stipulées par les ADPIC doit se faire progressivement sur une période transitoire de 11 années et jusqu'à 2016 pour les produits pharmaceutiques (**OMC, 2001, Déclaration de Doha**).

L'entrée en vigueur des brevets pharmaceutiques en vertu des accords ADPIC dans un état membre de l'OMC, signifie que toute production de copie des médicaments brevetés sans l'autorisation du laboratoire titulaire du brevet constitue une infraction au brevet et expose le laboratoire imitateur et l'état en question à des sanctions commerciales dont le traitement relève de la compétence de l'organe de règlement des différends affilié à l'OMC. Tous les Etats membres, indépendamment de leur niveau de développement économiques, doivent tenir en compte que, dans l'objectif de faire respecter la protection de la propriété intellectuelle, l'accord prévoit des mesures répressives, telles que le contrôle aux frontières, le paiement de dommages aux ayants droit et l'imposition de sanctions pénales aux actes de contrefaçon (**Hasper, 2005**).

⁴⁰ Il est à noter toutefois que le règlement des différends relatifs à la pratique des importations parallèles ne s'effectue pas dans le cadre de l'OMC mais émane de la législation nationale des pays concernés (**OMC, 2001**).

⁴¹ *Etant donné les besoins et impératifs spéciaux des pays les moins avancés Membres, leurs contraintes économiques, financières et administratives et le fait qu'ils ont besoin de flexibilité pour se doter d'une base technologique viable, ces Membres ne seront pas tenus d'appliquer les dispositions du présent accord, à l'exclusion de celles des articles 3, 4 et 5, pendant une période de 10 ans à compter de la date d'application telle qu'elle est définie au paragraphe 1 de l'article 65. Sur demande dûment motivée d'un pays moins avancé Membre, le Conseil des ADPIC accordera des prorogations de ce délai »* (**ADPIC, Art.66**).

Si, dans l'ensemble, cette déclaration semble garantir aux PED une certaine flexibilité dans le domaine pharmaceutique, à l'exemple des licences obligatoires, les options qu'elle offre demeurent très restreintes et toujours en faveur des détenteurs de DPI (Reichman, 2010). La persistance des paradoxes liés aux ADPIC malgré ces réformes, relativisent leur efficacité à concilier entre les intérêts privés (protection de la propriété intellectuelle) et les intérêts publics (diffusion des nouvelles technologies) ; pourtant un des principes fondateurs de ces accords.

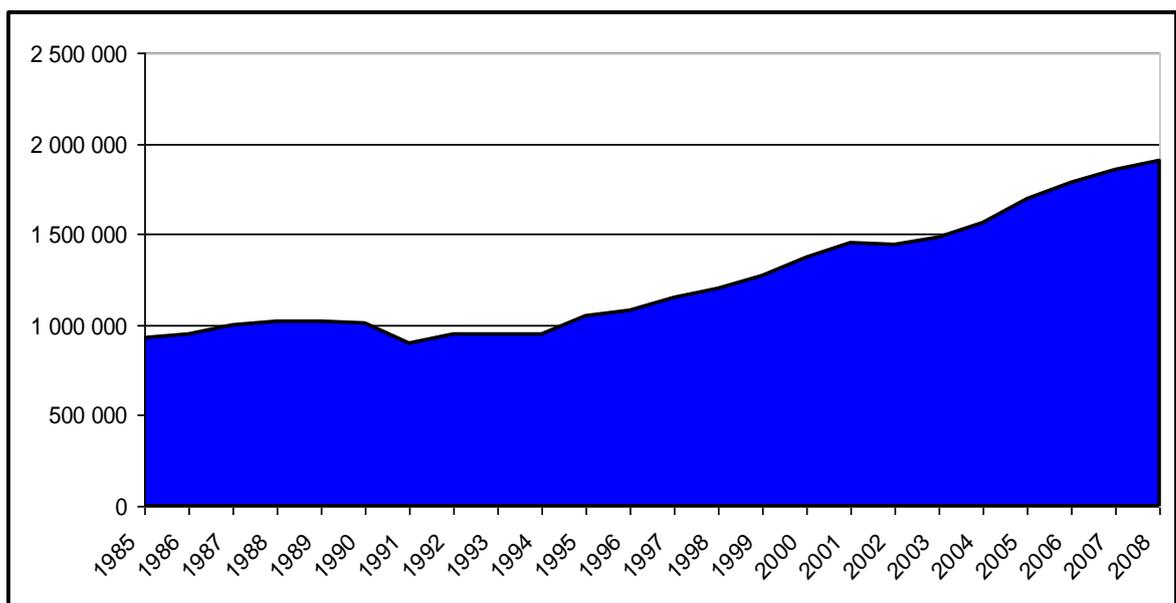
1.2.2-3. Evolution des brevets pharmaceutiques dans le monde

L'extension de la brevetabilité des médicaments à l'échelle mondiale s'est traduite par un essor notable du nombre de demandes et d'octrois de brevets pharmaceutiques dans le monde (1.2.2.3.1). Toutefois, en dépit de l'augmentation de la part des PED, les dépôts de brevets pharmaceutiques demeurent notablement polarisés en faveur des pays industriels (1.2.2.3.2).

1.2.2.3.1- Une croissance notable des brevets pharmaceutiques dans le monde

L'évolution du nombre de demandes de brevets dans le monde montre une croissance notable sur les 25 dernières années, passant de 926.008 demandes en 1985 à 1.907.915 en 2008 (graphique 1.5).

Graphique 1.5 Evolution du nombre de demandes de brevets dans le monde

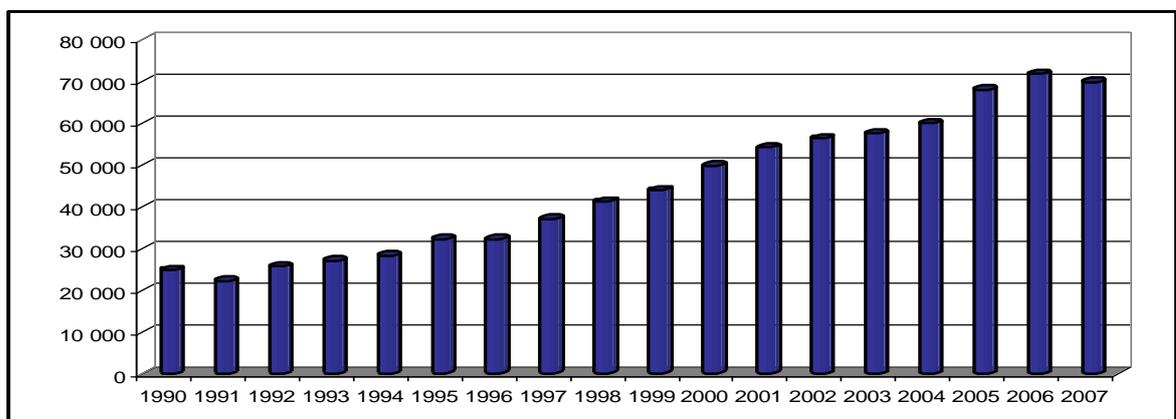


Source : à partir de l'OMPI (2011)

Le léger recul de ce nombre observé entre 1991 et 1994 a été suivi par une expansion soutenue depuis 1995 (avec un taux de 30%) et qui s'explique par la signature des accords ADPIC et l'entrée en vigueur de la brevetabilité dans les pays développés. De même, depuis 2001, le rythme de croissance des demandes de brevet s'est accéléré davantage (avec un taux de 31,1%) en raison de l'application des standards des ADPIC dans la majorité des PED.

Les produits pharmaceutiques occupent le 5^{ème} rang en termes de demandes de brevets à l'échelle mondiale avec une part de 4% (devancés par des produits issus du secteur électrotechnique). Depuis 1990, le nombre de demandes marque une croissance positive qui s'est accélérée notamment depuis 2005. De même, cette accélération correspond à l'expiration de la période transitoire additionnelle (en 2005) accordée aux PED pour la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments (graphique 1.6).

Graphique 1.6 Evolution des Demandes de Brevets Pharmaceutiques dans le monde (1990-2007)



Source : à partir de l'OMPI (2011)

1.2.2.3.2- Polarisation régionale des brevets

Sur la période 2000-2009, les Etats-Unis préservent le premier rang en termes de nombre annuel de demandes de brevets pharmaceutiques PCT⁴², avec une moyenne de 4.355 dépôts (Tableau 1.3).

⁴² « Le système du PCT constitue pour les inventeurs et les industriels une voie intéressante d'obtention de la protection par brevet à l'échelon international. En effet, en déposant une seule demande "internationale" de brevet dans le cadre du PCT, on peut obtenir simultanément la protection d'une

Tableau 1.3 Nombre moyen de dépôts de brevets pharmaceutiques PCT par pays d'origine (2000-2009)

Pays d'origine	Nombre moyen
Etats-Unis	4.355
Corée du Sud	1.075
Royaume Uni	767
Chine	513
Suède	404
France	373
Suisse	248
Japon	234
Pays Bas	172
Allemagne	149

Source : à partir de l'OMPI (2011)

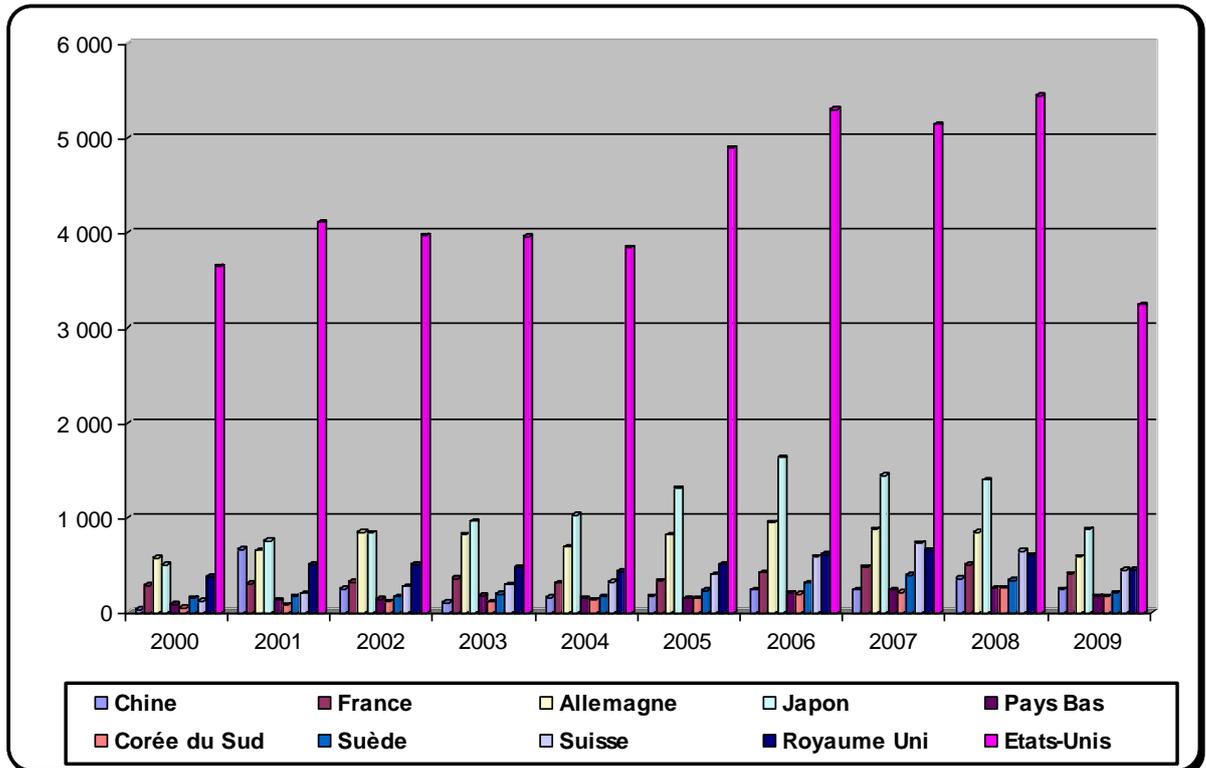
Nous observons une nette concentration des dépôts des brevets pharmaceutiques au sein des pays développés accaparant les 10 premiers rangs. Ceci s'explique par les importantes capacités et performances d'innovation des grandes firmes pharmaceutiques mondiales, issues en majorité, des pays développés, telles que *Pfizer*, *Merck Inc.*, *Johnson & Johnson* (Etats-Unis), *Sanofi-Aventis* (France), *GSK* (Royaume Uni), *Novartis*, *Roche* (Suisse), *Astra Zeneca* (Royaume Uni et Suède), *Takeda* (Japon).

En revanche, des pays émergents comme la Corée du Sud et la Chine (classées respectivement deuxième et quatrième avec des nombres moyens respectifs de 1.075 et 513 brevets par an) confirment davantage leur présence parmi les premiers pays déposants de brevets pharmaceutique dans le monde. En effet, « pour la quatrième année consécutive, les taux de progression les plus importants sont

invention dans un grand nombre de pays. Le système est avantageux aussi bien pour les déposants que pour les offices de brevets des États contractants, puisqu'il prévoit des formalités homogènes, un rapport de recherche internationale et un rapport d'examen préliminaire international, ainsi qu'une publication internationale centralisée » (OMPI, 2008).

enregistrés dans les pays d'Asie du Nord-Est, d'où proviennent plus d'un quart (25,8%) des demandes internationales selon le PCT » (OMPI, 2008) (graphique 1.7).

Graphique 1.7 Evolution des demandes de brevets pharmaceutiques PCT par pays d'origine (2000-2009)



Source : à partir de l'OMPI (2011).

La croissance du nombre de dépôt de brevets pharmaceutiques dans le monde s'explique-t-elle par l'accélération du rythme de l'innovation ? Reflète-t-elle simplement l'existence de plus d'opportunité de dépôt (extension géographique de la brevetabilité) ? Et dans quelle mesure traduirait-elle une utilisation stratégique croissante du brevet comme outil d'appropriation des inventions pharmaceutiques ? Autant de questions dont les réponses élucideraient la nature et le potentiel de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique.

CONCLUSION DU CHAPITRE

A l'issue de cette analyse des différents arguments théoriques qui justifient la brevetabilité des médicaments et leur extension à l'échelle mondiale, le brevet se présente comme un arrangement institutionnel permettant de corriger les défaillances du *free knowledge market* ; une situation dans le cadre de laquelle, se propage une réticence à la R&D dans l'économie et se produit donc un déclin du rythme de l'innovation. En effet, l'ampleur des coûts de la R&D, de l'incertitude, de l'imperfection de l'information sont d'autant de facteurs qui, conjugués au problème d'appropriabilité des biens publics, que sont les technologies, les informations scientifiques et techniques, la connaissance incorporées dans les inventions, affectent négativement l'incitation à l'innovation et conduisent au phénomène de passagers clandestins, qui à son tour entraîne la baisse du rythme de l'innovation dans l'économie.

Dans ces conditions, l'intervention de l'Etat s'impose via l'établissement d'arrangements institutionnels ayant pour objet de contrebalancer les défaillances du marché libre de la connaissance. Si la littérature économique identifie de nombreux mécanismes qui coulent dans ce sens, la théorie montre leur inefficacité à corriger (seuls) ces défaillances. Mais, le brevet, bien qu'il soit considéré comme l'arrangement institutionnel le plus adapté aux biens non rivaux (**Van Dijk, 1994**), se révèle lui-même générateur de défaillances de marché (distorsions de prix, surinvestissement en R&D, recul de la dissémination de la connaissance, etc.).

A ce dilemme, la théorie économique nous démontre, que dans l'impossibilité d'atteindre un équilibre de premier rang, le recours à des mécanismes de second rang devient la solution la plus adaptée pour stimuler la production des biens publics. Ceci est d'autant plus confirmé que l'on adopte une analyse dynamique, dans la mesure où Schumpeter avance que l'inefficience engendrée par les pratiques monopolistiques (brevet) est une inefficience statique (de court terme) pouvant être contrebalancée par une efficience dynamique (à long terme) grâce à l'évolution technique. Sous cet angle, inspirant des raisonnements qui compatibles avec « *la théorie de la croissance et de*

l'évolution de la société », les travaux de Schumpeter, constituent, ainsi, les fondements des théories évolutionnistes (Ülgen, 2002, p.283).

Par ailleurs, les brevets s'inscrivent dans un champ de réflexion pluridisciplinaire, combinant l'économique, le juridique et le social. L'imbrication entre ces champs est d'autant plus importante qu'il s'agit de secteurs, comme l'industrie pharmaceutique, en lien étroit avec des besoins de première nécessité pour les individus (dans ce cas, la santé humaine). Dans ce sens, le brevet est appelé à combiner deux objectifs, par nature contradictoires. Le débat a donc été ravivé avec l'extension de la brevetabilité à de nouveaux domaines de la technologie (produits pharmaceutiques) et à de nouveaux pays (PED) via la signature des accords ADPIC en 1994 et ayant soulevé des polémiques encore loin d'être atténuées jusqu'à nos jours (17 ans plus tard).

Les accords ADPIC sont en effet critiqués par de nombreux économistes (Coriat, 2002 ; Rémiche, 2002), soulignant que les pays développés n'ont sollicité et imposé l'application de la brevetabilité des médicaments à tous les pays membres de l'OMC qu'après avoir bénéficié d'un véritable *learning by imitating*. Ce modèle d'apprentissage n'a pas pourtant profité (suffisamment) aux PED compte tenu du décalage de développement économique et technologique par rapport aux pays développés.

Mais en même temps, la théorie économique ne montre-t-elle pas qu'en procurant le facteur incitatif (en termes de protection) et le facteur scientifique et technique requis (en favorisant la diffusion de la connaissance et des technologies dans l'économie), le brevet peut-être un moyen de propulser l'innovation ? Au-delà des modèles et raisonnements théoriques, est-ce que et dans quelle mesure la brevetabilité des médicaments pourrait-elle être un vecteur d'innovation pharmaceutique ? Ce sont des questions que nous analysons, d'abord, dans une approche toujours théorique (chapitre deuxième), ensuite, en les ciblant sur le cas de l'industrie pharmaceutiques tunisienne.

-2- CHAPITRE DEUXIEME

BREVETABILITE DES MEDICAMENTS, TRANSFERTS DE TECHNOLOGIE ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE : UNE APPROCHE SYSTEMIQUE

“La connaissance s’acquiert par l’expérience, tout le reste n’est que de l’information”

Albert Einstein, Prix Nobel de Physique (1921)

“If you have an apple and I have an apple and we exchange these apples, then you and I will still each have one apple. But if you have an idea and I have an idea and we exchange these ideas, then each of us will have two ideas”.

George Bernard Shaw, Prix Nobel de Littérature (1925)

INTRODUCTION

L’étude théorique menée dans le cadre du chapitre précédent, montre que la brevetabilité (des médicaments) se justifie par l’importance du brevet en tant qu’un arrangement institutionnel mis en place par l’Etat pour corriger les défaillances du *free knowledge market* et donc, en tant qu’un moyen d’incitation et de promotion de la R&D et de l’invention (pharmaceutique). Mais, en même temps, il apparaît que le droit de monopole temporaire accordé par le brevet peut freiner le rythme de l’innovation à l’échelle de l’économie dans sa globalité, en raison d’une accessibilité – notamment financière – aux nouvelles technologies créées plus restreinte que dans le cadre d’un *free knowledge market*.

La question qui se pose à ce stade est donc : *dans quelle mesure, le brevet peut-il remplir son rôle d’arrangement institutionnel incitatif à l’innovation ?* La réponse à cette question requiert l’adoption d’une approche analytique de double dimension : à un premier niveau, il s’agit d’étudier l’impact du brevet sur l’incitation à l’innovation à l’échelle de la firme (microéconomique). Et à un deuxième niveau, il s’agit d’étudier le

rôle du brevet dans la diffusion de la connaissance et le transfert de technologies à l'échelle de l'industrie et de l'économie (macro et mésoéconomique).

En effet, la complexité du processus de l'innovation et la diversité des facteurs déterminants de la décision d'innover d'une firme, en particulier pharmaceutique, semblent subordonner la nature et le potentiel de l'impact des brevets sur l'incitation à l'innovation et sur les transferts de technologies (2.1) aussi à d'autres facteurs que ceux internes à la firme (stratégies de développement). Il s'agit ainsi de facteurs qui lui sont *externes* liés à la qualité du « *système sectoriel et national d'innovation* » dans lequel elle s'inscrit et qui influencent, dans une grande mesure, son incitation (à l') et ses capacités d'innovation (2.2).

2.1- LES DETERMINANTS DE L'INNOVATION DES FIRMES PHARMACEUTIQUES : CAPACITES ENDOGENES ET ROLE DES TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES

Compte tenu de la nature de l'industrie pharmaceutique – en tant qu'industrie intensive en technologie et à fort contenu scientifique – et l'intensification et la mondialisation de la concurrence dans le secteur en raison de l'essor des médicaments génériques, l'importance de l'innovation devient inéluctable pour la survie et la compétitivité des firmes. Ceci appuie davantage l'intérêt d'étudier les impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique qui requiert d'abord l'identification des déterminants de l'innovation pour ensuite pouvoir en déceler l'influence exercée par le brevet (2.1.1).

Si l'analyse des déterminants de l'innovation est impérative, elle n'est, toutefois, pas suffisante pour conclure si le brevet est (ou non) un facteur d'incitation à l'innovation. Mais elle se complète avec la réponse à la question suivante : *comment savoir si une firme est incitée à innover i.e. si elle est « innovation oriented » ?* C'est une question fondamentale étant donné que l'impact du brevet dépend naturellement de la stratégie de croissance de la firme et dans quelle mesure celle-ci s'oriente vers l'innovation.

Dans la littérature économique, l'incitation à l'innovation est étudiée en général sur la base d'indices quantitatifs, notamment l'évolution des dépenses de R&D et la propension à innover⁴³. L'importance de cette variable est incontestable. En revanche, elle demeure purement quantitative et imparfaitement crédible dans la mesure où une augmentation des dépenses de R&D peut traduire une inflation de la R&D plutôt qu'une accélération du rythme de l'innovation (*cf.* chapitre premier).

Dans ce sens, il convient d'étudier si et dans quelle mesure une firme oriente son activité vers la production, l'acquisition, l'accumulation et l'exploration de ressources internes et externes (connaissance, technologies, informations scientifiques et

⁴³ Définie comme la part du chiffre d'affaires réalisé par des produits innovants dans le chiffre d'affaires global (SESSI, 2002).

techniques) en vue de l'innovation. En d'autres termes, il s'agit d'analyser les stratégies de constitution du « *capital-savoir* » des firmes ; une approche combinant variables quantitatives et qualitatives (2.1.2).

Si les ressources internes (financières, compétences humaines, organisation de la R&D, etc.) constituent un facteur déterminant des capacités d'innovation d'une firme, dans l'industrie pharmaceutique, les ressources externes (technologies acquises auprès d'entités externes à l'entreprise) sont des composantes de plus en plus cruciales dans la constitution du capital-savoir des firmes. En effet, les transferts de technologies sont une variable fondamentale dans l'activité d'innovation, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une industrie *science based* telle que l'industrie pharmaceutique. Mais, ces transferts, et l'apprentissage qui en découle, ne sont opportuns et profitables pour la firme réceptrice que si elle dispose d'un niveau de « capacités d'absorption » lui permettant la compréhension et l'assimilation des technologies nouvelles afin de pouvoir les absorber, les adapter, les accumuler et les intégrer dans son capital-savoir, (2.1.3).

2.1.1- L'innovation comme moyen de compétitivité structurelle : déterminants et rôle de la brevetabilité

Dans un environnement caractérisé par l'intensification de la concurrence, les firmes (pharmaceutiques) sont tenues de répondre à l'impératif de subsister et de préserver leur compétitivité, en renforçant les barrières à l'entrée affaiblies par l'arrivée de nouveaux concurrents et/ou en établissant de nouvelles susceptibles de détourner toute entrée de concurrents potentiels. La littérature économique souligne le rôle de l'innovation comme un moyen d'assurer une avance technologique par rapport aux concurrents et donc d'établir et de renforcer les barrières à l'entrée (2.1.1.1). C'est alors dans cette perspective de compétitivité que les firmes s'attèlent à renforcer leur potentiel d'innovation. En revanche, ceci requiert la disposition de ressources matérielles, financières, techniques, humaines, ... importantes, notamment quand il s'agit d'un secteur de haute technologie comme l'industrie pharmaceutique (*cf.* chapitre premier). Le potentiel d'innovation d'une firme dépend ainsi de sa capacité à disposer des « déterminants » nécessaires de l'innovation (2.1.1.2).

2.1.1.1- Importance de l'innovation pour la compétitivité des firmes : rôle du brevet

Définies comme tout facteur qui a pour effet de bloquer ou dissuader l'entrée potentielle d'une firme sur le marché (**Antomarchi, 1998**), les barrières à l'entrée s'articulent autour de trois séries d'obstacles que **Morvan (1991)**, dans un prolongement des travaux de **Bain (1956)**, regroupe en obstacles naturels et obstacles artificiels. Ainsi, les avantages absolus de coûts et les économies d'échelle de la firme établie par rapport aux entrants potentiels ont le rôle de barrières à l'entrée naturelles dans le sens où ils relèvent des conditions objectives liées à la structure du marché (**Morvan, 1991 ; Antomarchi, 1998**).

Par opposition, la deuxième et la troisième série d'obstacles représentent des barrières à l'entrée artificielles. Elles regroupent i) les dispositions juridiques et réglementaires qui inhibent l'entrée de nouvelles firmes sur le marché, telles que les mesures protectionnistes ou les brevets et ii) les comportements stratégiques sous forme de pressions exercées par les firmes établies (selon leur poids dans l'économie) sur les pouvoirs publics afin d'influencer la constitution/reconstitution du cadre légal et réglementaire de fabrication et/ou de commercialisation en leur faveur. Ces pressions sont d'autant plus envisageables que le poids économique de la firme en question – i.e. son pouvoir de négociation – est important⁴⁴ (**Uzunidis, 2005**).

Contrairement à cette dernière série de comportements offensifs dont la licéité peut être remise en question, les brevets sont des barrières à l'entrée *légales* obtenues par la firme sur ses innovations. Ce sont, nous le rappelons, des droits de propriété fortement exclusifs, garantissant un monopole qui, bien que temporaire, permet à la firme de rentabiliser (même partiellement) ses investissements en R&D, d'où son intérêt économique. Mais, l'importance de l'innovation ne se limite pas à la seule prérogative de réclamer un brevet, mais s'étend à la compétitivité *hors-prix* qu'elle procure à travers la différenciation par rapport aux produits des concurrents.

⁴⁴ Les firmes établies peuvent aussi adopter une stratégie de *prix-limite* (fixer un prix inférieur au prix de monopole pour que toute entrée potentielle soit non profitable) ou encore « *intimider* » les entrants potentiels par des annonces dissuasives (**Morvan, 1991, p.90**).

Elle constitue donc une barrière à l'entrée *per se*. « *Le témoignage des entrepreneurs et des champions du renouveau ou des 'pilotes de troisième type', la recrudescence des contributions analytiques des spécialistes en management technologique (Porter, Morin, Dussauge...), des travaux sur l'innovation des néo-schumpetériens (Dosi, Freeman, Rosenberg et Kline...), ou des publications liées à une meilleure compréhension des phénomènes de l'innovation scientifique, ont redonné à l'innovation les armes de noblesse dans la reconquête des marchés, ainsi que dans le redéploiement des entreprises* » (Lachmann, 1996, p7).

L'innovation : une barrière à l'entrée et source de compétitivité

La théorie économique insiste sur l'importance de l'innovation dans l'établissement, la consolidation et surtout le maintien à long terme des barrières à l'entrée. Ainsi, dans les économies contemporaines et, face à une concurrence mondialisée, la course aux connaissances, à la science et à la technologie s'avère prioritaire, tant pour les entreprises que pour les pays (Foray, 2002 ; Uzunidis, 2004 ; Laperche, 2008).

Dans ses travaux, Schumpeter démontre que l'innovation est à l'origine de la *destruction créatrice* rendant obsolètes les produits concurrents et donc permettant de bénéficier d'un pouvoir de monopole (Schumpeter, 1911 ; 1942). C'est dans ce sens que l'innovation se présente comme le moyen le plus fiable pour constituer et renforcer des barrières à l'entrée permettant à l'innovateur un meilleur positionnement sur le (voire une domination du) marché.

L'avance technologique dont bénéficie l'innovateur sur ses concurrents est une source de compétitivité hors-prix et donc un moyen de maintenir des avantages concurrentiels durables (Porter, 1993 ; 1998). En outre, par l'innovation, l'entreprise non seulement répond à de nouveaux besoins du marché mais relance également des besoins existants et arrivés à un stade de maturité (Tidd et al., 2005).

Dans ce sens, la compétitivité des produits existants et/ou arrivés au stade de maturité ne se limite pas au facteur prix, mais s'étend à leurs caractéristiques intrinsèques telles que le design, le contenu, la qualité et à leur adaptation à des besoins en évolution continue. Cette compétitivité hors-prix joue actuellement le rôle déterminant dans la

définition des performances des firmes, dans un contexte où les cycles de vie des produits tendent à se raccourcir (**Tidd et al., 2001**).

Ainsi, l'innovation, étant à la fois un moyen d'ouvrir de nouveaux débouchés et de relancer des débouchés stagnants ou en déclin, s'impose comme une stratégie pertinente pour permettre aux grandes firmes pharmaceutiques d'établir des barrières à l'entrée solides et donc de se prémunir de la concurrence des imitateurs. De cette optique, l'innovation peut être vue comme, à la fois la cible exposée au risque d'imitation (importance des externalités positives, non-rivalité, non appropriabilité) et le moyen de s'y prémunir.

Importance du brevet comme moyen de contourner la concurrence des génériques

Si l'innovation permet d'obtenir un brevet qui à son tour permet de protéger l'innovation contre l'imitation, théoriquement il ne constitue pas une finalité en soi, mais il demeure un moyen de valorisation *ex post* de l'innovation. En revanche, l'industrie pharmaceutique se caractérise par une véritable course au brevet ; celui-ci étant un outil permettant d'évincer la concurrence des médicaments génériques. Cette course apparaît dans les stratégies des grandes firmes pharmaceutiques (ou *Big Pharma*) axées sur l'innovation mineure et ce afin de relancer des médicaments vedettes dont les brevets arrivent à expiration et s'exposent à la concurrence intensifiée des génériques (plus compétitifs en termes de prix).

En effet, telle que définie par Schumpeter comme « une combinaison nouvelle des ressources de production », l'innovation peut prendre différentes formes et être d'ampleur *majeure* ou *mineure* (**Schumpeter, 1911**). L'innovation majeure, appelée également innovation drastique ou radicale, consiste en un changement technologique majeur. Etant difficile à imiter en raison de son contenu scientifique et technique sophistiqué et complexe et/ou dont la mise en œuvre nécessite des ressources financières considérables, elle octroie à la firme une importante avance technologique par rapport à ses concurrents lui permettant de bénéficier d'une position de monopole. Tandis que l'innovation mineure consiste en la modification (souvent dans un sens d'amélioration) des caractéristiques des produits et procédés existants et ne permet pas de contourner la concurrence à long terme (**Cacomo, 2005**).

L'innovation mineure peut être considérée comme une phase transitoire entre deux développements technologiques importants. Selon Schumpeter, l'innovation se produit en grappes, en ce sens qu'un cycle d'innovations majeures (dues à un progrès technique ou scientifique), est suivi par une série d'innovations mineures qui vont améliorer, modifier, combiner des innovations majeures existantes.

Dans le cadre de ce travail, et en référence à littérature, les innovations majeures sont appréhendées au sens de la mise sur le marché de nouveaux médicaments issus de molécules radicalement nouvelles. Par innovations mineures, nous entendons la mise sur le marché de médicaments *nouveaux* mais issus plutôt de modifications (améliorations, combinaisons, ...) apportées à des molécules existantes.

Etant plus rentable sur le court terme⁴⁵, plus certaine et moins coûteuse, l'innovation mineure est une stratégie très utilisée par les firmes pharmaceutiques afin d'assurer la pérennité de leur activité et de rentabiliser leurs investissements coûteux dans des innovations majeures (**Yacoub ; N. et Laperche, 2010**). Les changements des caractéristiques externes du médicament (la forme galénique, la voie d'administration), la modification des dosages, une amélioration de ses effets thérapeutiques ou la combinaison avec d'autres molécules, sont autant des manipulations qui donnent naissance des médicaments appelés de « *seconde génération* » (par rapport au princeps de base) et permettent aux laboratoires pharmaceutiques de préserver des parts de marché supplémentaires et, si les conditions légales requises réunies, décrocher un brevet. Ce sont donc des innovations mineures dont l'impact devrait être, positif pour le consommateur comme pour le producteur (**Mckewon, 2008**).

L'exemple le plus célèbre demeure celui d'*AstraZeneca* qui, quatre ans avant l'expiration du brevet de son *blockbuster*⁴⁶, le *Mopral*, en 2004, a lancé un médicament de seconde génération, *l'Inexium*, dont le chiffre d'affaires s'élevant à 5 milliards de dollars en 2008, a permis au laboratoire de compenser le repli de ses ventes du *Mopral*.

⁴⁵ **Tidd et al. (2001)** soulignent que les gains cumulatifs en termes d'efficacité des innovations mineures permanentes peuvent être plus importants que ceux des innovations majeures occasionnelles.

⁴⁶ Par définition, un Blockbuster est un médicament qui génère un chiffre d'affaires annuel supérieur ou égal à un milliard de dollars.

De même, de nombreux princeps⁴⁷ sont adaptés aux normes de consommation pédiatrique. Juridiquement, ceci permet à l'inventeur de bénéficier d'une période de 6 mois d'exclusivité sur le *nouveau* médicament. En 2002, le laboratoire *Schering-Plough* a réalisé 975 millions de dollars de ventes aux Etats-Unis d'une version pédiatrique du *Claritin* (Combe et Haug, 2006). Bien qu'elles soient mineures, ces innovations requièrent toujours un investissement en R&D. A titre d'exemple, l'adaptation à l'usage pédiatrique de médicaments destinés à l'origine à des adultes, nécessite des essais et des tests supplémentaires sur leurs effets indésirables par exemple sur la croissance des consommateurs ; un effet pourtant non significatif pour des sujets adultes.

Bien entendu, assurer une compétitivité hors-prix via des innovations majeures est un objectif convoité par toute entreprise opérant dans une activité à but lucratif. En revanche, sa réalisabilité dépend des capacités dont l'entreprise dispose pour investir en innovation, en l'occurrence majeure. Elle est d'autant plus possible que l'entreprise réussit d'effectuer une combinaison pertinente des déterminants de l'innovation.

2.1.1.2- Les déterminants de l'innovation

Les déterminants de l'innovation sont les facteurs matériels, organisationnels, de marché, etc. qui doivent être réunis pour que l'activité d'innovation soit possible. L'innovation dépend de la façon dont l'entreprise combine, systématise, exploite, l'ensemble de ces facteurs dans un processus de production de la connaissance. Une innovation peut être effectuée sur la base de l'exploitation des ressources internes de l'entreprise, s'agissant dans ce cas d'une innovation qui peut être qualifiée d'« *endogène* ». Par ailleurs, l'innovation peut aussi avoir lieu à travers l'acquisition de ressources externes auprès d'autres entités ; cette innovation peut être qualifiée d'« *exogène* ».

Le capital-savoir : un indicateur des capacités d'innovation de la firme

L'innovation est en général à la fois endogène et exogène dans la mesure où c'est une activité qui, outre les ressources internes, requiert le recours à des informations, savoirs,

⁴⁷ Les médicaments princeps sont les médicaments de marque, appelés également médicaments innovants ou médicaments d'origine ou encore médicaments éthiques. C'est de par leur nouveauté (entre autres critères) que, conformément aux dispositions des ADPIC, ces médicaments sont brevetables pour une période de 20 ans, au-delà de laquelle ils tombent dans le domaine public.

savoir-faire, une connaissance, dont disposent des acteurs externes à l'entreprise. En effet, pour innover l'entreprise a recours à des ressources qu'elle produit (internes) ainsi qu'à des ressources produites par d'autres (externes) et qu'elle acquiert, absorbe et assimile et intègre dans son *capital-savoir*.

Le capital-savoir se définit donc comme « *l'ensemble des informations et des connaissances scientifiques et techniques qu'elle produit, acquiert, combine et systématise en vue de les utiliser dans le processus de production de la valeur. C'est donc un concept dynamique qui fait référence au savoir accumulé au sein de la firme, intégré dans ses ressources humaines, technologiques, organisationnelles et enrichi continuellement par les flux d'informations*⁴⁸ » qu'elle acquiert aussi bien en interne qu'en externe (Laperche, 2007 ; 2008 ; 2011).

Les investissements internes en R&D et l'acquisition des ressources externes sont des stratégies interdépendantes et complémentaires dans la constitution du capital-savoir des firmes (Laperche, 2008), d'autant plus qu'elles opèrent dans un secteur *science-based* tel que l'industrie pharmaceutique.

Tableau 2.4 Les ressources internes et externes pour la constitution du capital-savoir

Ressources internes	Ressources externes
<ul style="list-style-type: none"> - Investissement dans les ressources humaines ; - Investissement (dans) et management de la R&D et des moyens de production (tangibles et intangibles). 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrats avec d'autres entreprises (y compris les accords licences) ; - Contrats avec des institutions : par exemple avec des laboratoires de recherche universitaires (y compris les accords de licences et le recrutement à court-terme des chercheurs) ; - Contacts informels.

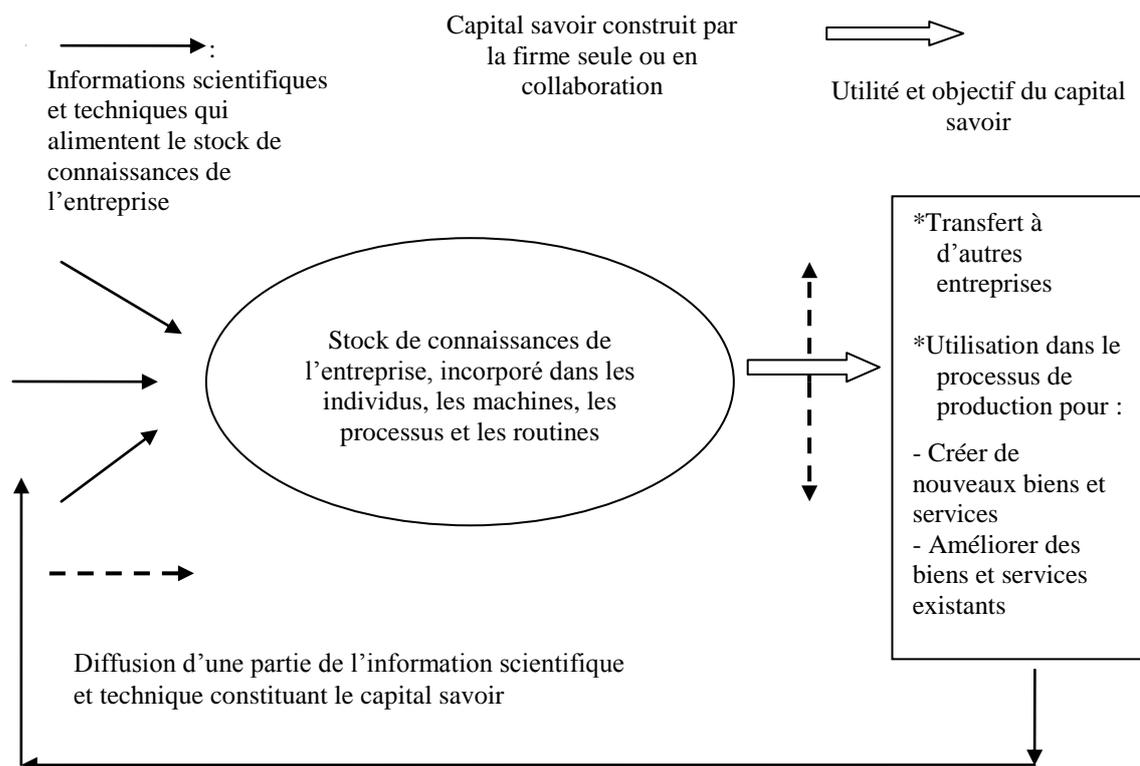
Source : Laperche, (2008, p.256)

⁴⁸ Traduit de l'anglais à partir de Laperche (2008, p.65).

L'investissement des firmes pharmaceutiques dans des activités d'innovation (mineures et/ou majeures) apparaît dans les stratégies qu'elles adoptent dans la constitution, le développement et la protection de leur capital-savoir.

La constitution du capital-savoir indique la manière dont la firme acquiert et recueille des informations sur les marchés (veille stratégique), produit de la connaissance individuellement ou en collaboration (R&D interne, partenariats), transforme ces informations en connaissances en routines et en savoir-faire ; sources d'avantages spécifiques et utilise cette connaissance et ces informations dans un processus de production de valeur (par leur intégration dans leur propre processus de production ou par la vente de tout ou partie de ce capital-savoir) (Laperche, 2008) (Schéma 2.1).

Schéma 2.1 Le capital-savoir



Source : Laperche (2007)

Ainsi, le capital-savoir regroupe l'ensemble d'inputs et de throughputs de l'innovation qui sont produits, acquis, accumulés, exploités et traités par la firme en vue de créer des outputs de l'innovation.

Les inputs de l'innovation constituent les intrants (ressources financières, matérielles, humaines, etc.) exploités par la firme pour créer de la valeur. Tandis que les throughputs de l'innovation peuvent être définis comme la « boîte noire » (Vermeulen et al., 2003) de la technologie et de l'innovation. Cette « boîte noire » réfère aux mécanismes, méthodes, moyens, exploités par la firme en vue de transformer les inputs de l'innovation en outputs de l'innovation, i.e. des médicaments nouveaux, dans le cas de l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, la qualité et la pertinence des throughputs de l'innovation, notamment en matière d'organisation de la R&D (Coriat et Weinstein, 2002; Hagedoorn et Cloudt, 2003; Vermeulen et al., 2003), influencent la portée (majeure, mineure) et la qualité (inventivité et apport scientifique et technique) des outputs de l'innovation.

Les inputs de l'innovation

Une innovation n'est réalisable que si la firme dispose d'un ensemble d'intrants matériels (financiers, équipements) et immatériels (compétences humaines, informations, logiciels). Par la suite, la portée (importance inventivité) de l'innovation dépend de la qualité scientifique de ces intrants ainsi que des capacités et de l'organisation de la firme en vue de les exploiter à bon escient. A partir de la littérature économique, s'identifient deux inputs déterminants de l'innovation, à savoir les compétences humaines et les ressources financières.

- i) Les compétences humaines constituent une variable clef de l'innovation dans la mesure où elles incorporent, acquièrent, accumulent et enrichissent le savoir-faire, les connaissances et les informations au sein d'une entreprise. Elles peuvent être une impulsion comme un obstacle à l'investissement (en) et aux résultats de la R&D. L'innovation est au final un processus de création de la connaissance qui repose sur de la connaissance, elle-même intégrée dans les ressources humaines de la firme.

L'avance technologique d'une firme par rapport à ses concurrents (innovation) peut être considérée comme étant le résultat d'un processus d'apprentissage et de pratiques qu'elle a pu construire via et intégrer dans ses ressources humaines (Cohen et Levinthal, 1989 ; Silva, 2009). Entre autres facteurs, ce processus d'apprentissage comprend la connaissance, les compétences, les savoirs, le savoir-

faire des ressources humaines de la firme et reflète donc ses capacités d'innovation⁴⁹.

- ii) Les investissements des firmes en innovation et le système de financement des activités de R&D illustrent « l'interdépendance entre les deux sphères de l'économie, la sphère réelle et la sphère monétaire » (Ülgen⁵⁰, 2002, p.265). Les ressources financières sont ainsi une composante cruciale pour que l'investissement en innovation soit possible (Hollensetin, 1996 ; Feeny et Rogers, 2001, Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Province, 2008 ; Park, 2009). En effet, les coûts considérables de R&D entravent certaines firmes de s'engager dans des activités d'innovation (dont en plus les résultats sont incertains) et ce, en dépit de potentialités scientifiques et techniques parfois favorables.

Les ressources financières sont d'autant plus déterminantes qu'il s'agit d'un secteur où le processus de R&D est long et coûteux, comme dans le cas de l'industrie pharmaceutique (cf. chapitre premier). Cette variable influence également l'intensité technologique de la firme i.e. la sophistication de ses équipements de recherche et de production (nouveaux matériels) (Hollenstein, 1996), de son système d'information et de communication, etc. De même elle influence la qualité de ses ressources humaines ; celles-ci étant d'autant plus coûteuses en termes de rémunération qu'elles sont qualifiées.

- iii) Les ressources informationnelles représentent également déterminant de l'innovation en ce sens qu'elle influence sa réalisabilité et sa réussite (Lévêque et Ménière, 2006). L'innovation, comme nous l'avons présenté dans le chapitre premier, revient à produire de la connaissance qui est à son tour une forme d'information codée. L'innovation est d'autant plus opportune que la firme dispose de l'information scientifique et technique (réalisabilité technique) que de l'information de marché (réalisabilité commerciale ; profitabilité).

⁴⁹ Dans le paragraphe traitant de l'importance des transferts de technologie dans l'innovation, nous soulignons l'impératif et les moyens de la construction des compétences en vue d'améliorer les capacités d'absorption des ressources humaines.

⁵⁰ Cette idée est adaptée à la réflexion sur l'innovation ; dans sa recherche, Ülgen (2002) fait référence aux activités productives de façon générale.

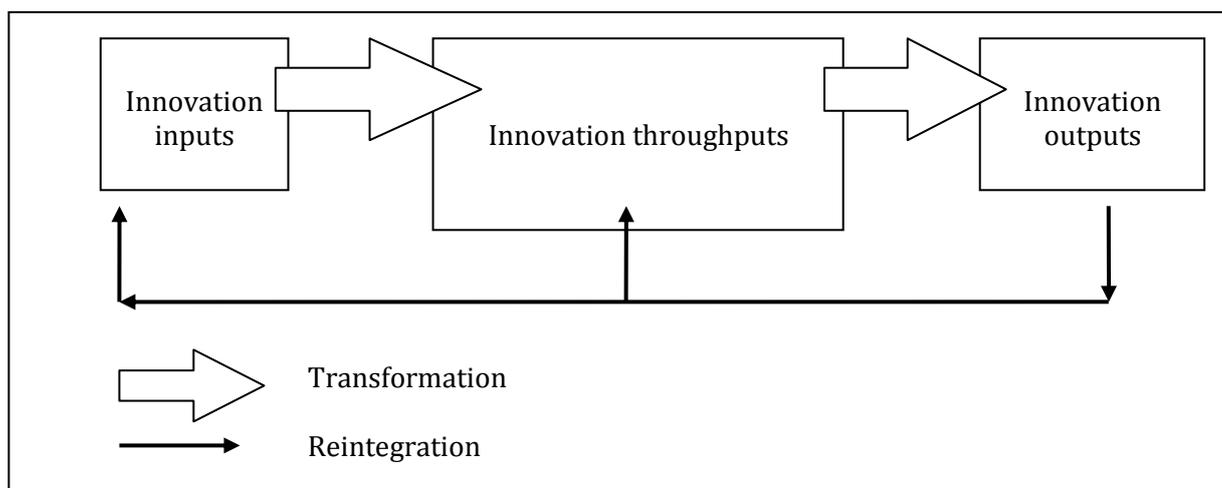
Les throughputs de l'innovation

L'exploration par la littérature économique de la « boîte noire » que représente les throughputs de l'innovation révèle que ceux-ci peuvent désigner l'organisation de la R&D au sein de l'entreprise (Hertog et Brouwer, 2000), l'intensité, la pertinence (Rothwell, 1991; Tidd et al., 1997; Hertog et Brouwer, 2000; Vermeulen et al., 2003) et la gestion (Coriat et Weinstein, 2002 ; Carayannis et Provan, 2008) des flux de la connaissance, de technologies, d'informations scientifiques et techniques internes (entre employés, entre départements) (Hollenstein, 1996 ; Cooke et al., 2000) et externes (acquises auprès d'autres entreprises, organismes, universités, etc.) (Cooke et al., 2000 ; Arvanitis et Hollenstein, 2004) à la firme.

Les outputs de l'innovation

Les outputs de l'innovation sont les résultats du processus de la R&D à travers lequel il y a eu la transformation des inputs en outputs (inventions, connaissance, savoirs, savoir-faire). Ces outputs sont en général mesurés par la valeur des produits innovants mis sur le marché par rapport à la valeur globale des ventes de la firme (propension à innover) et/ou par le nombre de publications scientifiques et de brevets déposés et obtenus⁵¹ (schéma 2.2).

Schéma 2.2 Composantes du capital-savoir et processus d'innovation



⁵¹ Les différents indicateurs pour mesurer l'innovation font l'objet d'une étude détaillée dans le cinquième chapitre.

Source : à partir de Vermeulen et al. (2003)

Dans le cadre d'une modélisation linéaire de l'innovation, ces outputs représentent l'ultime étape du processus. En revanche, l'approche évolutionniste de l'innovation réfute la linéarité de ce processus et démontre qu'il est plutôt interactif (**Kline et Rosenberg, 1986 ; Lundvall, 1985 ; Boyer et Didier, 1998, p.15**) en ce sens qu'il existe des *feedbacks* entre les phases successives de R&D depuis la conception jusqu'à la création et la mise sur le marché des nouveaux outputs.

Ceci se traduit selon, **Kline et Rosenberg (1986)**, par des sous-processus d'innovation et qui forment dans leur ensemble le « *chain-linked model of innovation* » ou le modèle de la chaîne interconnecté de l'innovation. Par conséquent, la création des outputs de l'innovation annonce plutôt le début d'un nouveau processus et/ou sous-processus d'innovation ; les outputs sont réintégrés en tant que nouveaux inputs (schéma 2.2).

L'analyse de l'impact des brevets sur l'incitation à l'innovation des firmes dépend dans un premier temps de la réponse à une question fondamentale : *abstraction faite de la protection assurée par le brevet, est-ce que la firme est incitée à innover ?* Dans un second temps, il s'agit de répondre à une autre question non moins importante : *est-ce que la firme dispose des déterminants nécessaires pour innover ?*

La réponse à la première question indique sur l'« *innovation orientation* » de la firme (étant donné que toutes les firmes ne visent pas l'innovation comme stratégie de développement). La réponse à la deuxième question revient à analyser dans quelle mesure une firme orientée vers l'innovation (*innovation-oriented*) est techniquement, scientifiquement, financièrement, commercialement, capable d'innover. Ce sont deux questions interdépendantes, dans la mesure où l'« *innovation orientation* » de la firme dépend de ses capacités d'innovation.

Des réponses différentes à ces questions se traduisent par des impacts différents des brevets sur l'innovation : l'« *innovation orientation* » et le potentiel de l'innovation d'une firme sont des éléments qui apparaissent dans ses stratégies de constitution et de protection de son capital-savoir, lesquels déterminent l'impact des brevets sur l'innovation.

2.1.2- Stratégies de constitution du capital-savoir et incitation à l'innovation : accumulation versus valorisation

Les stratégies de formation du capital-savoir montrent si et dans quelle mesure l'entreprise s'oriente vers *l'accumulation* de nouvelles informations et connaissances en vue de l'innovation (majeure et mineure) (2.1.2.1) et/ou vers la *valorisation* du capital-savoir existant i.e. l'exploitation du capital d'informations et de connaissances existant en vue de préserver un avantage compétitif affaibli (2.1.2.2).

2.1.2.1- Les stratégies d'accumulation du capital-savoir

L'accumulation du capital-savoir est appréhendée dans le sens de la constitution, l'enrichissement et le développement de l'information scientifiques et technique, de la connaissance, de la technologie, des ressources humaines, financières, infrastructurelles, etc. en vue d'investir en *innovation*. Dans l'industrie pharmaceutique, l'objectif de ces stratégies d'accumulation est donc la fabrication de médicaments nouveaux.

Les stratégies d'accumulation du capital-savoir :

Si par l'accumulation du capital-savoir, la firme vise l'innovation, la portée de celle-ci dépend de la quantité et de la qualité (contenu scientifique et technique) des ressources qu'elle accumule ainsi que des caractéristiques du marché. Dans ce sens, la firme peut accumuler le capital-savoir dans un objectif d'exploration et/ou dans un objectif d'exploitation. Par l'exploration de nouvelles technologies, connaissances, savoirs, la firme vise l'innovation majeure, radicale i.e. la production de nouveaux produits. Tandis que par l'exploitation de la connaissance, des technologies, savoirs, existants, la firme vise plutôt l'innovation mineure, incrémentale i.e. l'amélioration de produits existants **(March, 1991)**.

Les stratégies d'exploration du capital-savoir sont certes plus risquées et plus coûteuses que les stratégies d'exploitation du capital-savoir et ce surtout dans des secteurs où la R&D est longue et onéreuse, tels que le secteur pharmaceutique. En même temps, elles sont plus rentables et l'avance technologique qu'elles génèrent est plus durable. Mais, ces stratégies ne sont opportunes que pour les firmes qui disposent des déterminants

requis pour investir dans des projets d'innovation majeure. Ceci explique que ces innovations sont en général polarisées dans les grandes firmes pharmaceutiques, telles que *Pfizer* (leader mondial) dont le budget annuel consacré à la R&D représente quelques 15,5% de son chiffre d'affaires, soit 8,52 milliards de dollars en 2010 (**Pharmactupositions, 2011**).

En suivant la théorie économique, on peut penser que les stratégies d'accumulation seront les stratégies privilégiées par les firmes pharmaceutiques pour renforcer de manière durable leurs positions sur le marché. Mais, l'évolution des stratégies de constitution du capital-savoir des grandes firmes pharmaceutiques mondiales dévoile des stratégies d'accumulation davantage axées sur la rationalisation des dépenses et l'innovation mineure plutôt que sur l'innovation majeure.

Vers une prééminence de l'innovation pharmaceutique mineure

L'analyse de l'activité d'innovation des grandes firmes pharmaceutiques montre que les innovations majeures (nouveaux *blockbusters*) sont en déclin par rapport aux innovations technologiques mineures (médicaments de seconde génération). Cette prééminence de l'exploitation du capital-savoir s'inscrit dans le cadre d'une stratégie de rationalisation des dépenses de R&D qui s'avère cruciale dans un contexte de crise économique. Ce contexte engendre un mouvement généralisé (tous secteurs confondus) de réduction des effectifs⁵², notamment ceux employés dans la R&D. et s'impose avec une plus grande acuité aux grandes firmes pharmaceutiques également confrontées aux réductions du chiffre d'affaires liées à l'expiration de nombreux brevets vedettes.

Ainsi, alors que *Wyeth* a supprimé 600 emplois de R&D en 2008, *Pfizer* et *Sanofi-Aventis* ont abandonné respectivement 3.000 et 1.300 postes de R&D dans le monde au cours de 2009. Pour anticiper l'expiration en 2011 des brevets de ses deux médicaments les plus rentables (*Zyprexa* et *Byetta*⁵³), *Eli Lilly* se fixe l'objectif de réduire sa structure de coût d'un milliard de dollars dans deux ans, via la suppression de 5.500 emplois dans le monde, ramenant son effectif de 40.600 à 35.100 (**Pharmactua, 2009**).

⁵² Dans les premières grandes firmes pharmaceutiques mondiales les ressources humaines sont estimées à une moyenne de 75 000 salariés répartis dans le monde, dont environ 15% dans la R&D.

⁵³ Le *Zyprexa* (traitement de la schizophrénie) et le *Byetta* (antidiabétique) génèrent des chiffres d'affaires annuels respectifs de 4,2 milliards de dollars et 0,678 milliards de dollars.

Les suppressions d'emplois vont de pair avec la fermeture de nombreux sites de production et surtout de sites de R&D. Ainsi, afin d'anticiper l'expiration du brevet sur le *Lipitor*, *Pfizer* ferme le tiers de ses 20 sites de R&D dans le monde en vue de ramener ses dépenses de R&D de 7,5 à environ 3,5 milliards de dollars sur les deux prochaines années. Il en est de même pour *Sanofi-Aventis* qui ferme 27 sites de R&D dans le monde en vue d'anticiper l'expiration du brevet du *Plavix* (**Pharmactua, 2009**).

Parallèlement, certains des sites de R&D fermés sont délocalisés dans des pays émergents, en quête de facteurs de production moins chers. Ces délocalisations visent dans leur majorité des pays hôtes asiatiques, tels que l'Inde, qui a accueilli en 2009 de nombreuses filiales de R&D de *Sanofi-Aventis*, de *Novartis* et d'*Astra Zeneca*, et la Chine où *Merck* et *Pfizer* ont décidé d'installer deux filiales (indépendantes l'une de l'autre) dédiées aux essais cliniques.

Un recours croissant aux ressources externes pour l'exploration du capital-savoir

La littérature économique souligne l'importance de l'acquisition de ressources externes pour l'activité d'innovation ce qui justifie l'essor des modèles d' « *open innovation* » ou d'« innovation ouverte⁵⁴ » (**Chesbrough ; 2003a ; 2003b ; 2006**). Les rapprochements de recherche entre firmes industrielles, dans ce cadre, répondent en général à un enjeu de taille et se manifestent souvent sous forme de stratégies de fusion et acquisition (F&A). De nombreux travaux théoriques et empiriques (**Schumpeter, 1942 ; Panzar et Willig, 1981 ; Hunsaker et Coombs, 1988 ; Cohen et Levinthal, 1989 ; Cockburn et Henderson, 1994 ; Hamdouch et Depret, 2001**), démontrent en effet une relation positive entre la taille de la firme et ses capacités d'investissement en R&D.

L'industrie pharmaceutique est l'une parmi les secteurs les plus concernés par les stratégies de F&A⁵⁵. Celles-ci permettent non seulement le partage et donc l'amortissement des coûts fixes (en bénéficiant des économies d'échelle), mais favorisent également le partage de la connaissance, d'informations, de savoir-faire, la diversification des cibles et des efforts de l'activité de R&D et l'atténuation des risques

⁵⁴ Nous allons les analyser dans le paragraphe suivant.

⁵⁵ A côté de l'industrie pharmaceutique, le secteur des logiciels manifeste également un développement notable des stratégies de F&A. Pour une étude détaillée des différentes stratégies d'alliances dans le secteur informatique, voir le travail de thèse de doctorat de **Halloul (2005)**.

et des incertitudes qui en découlent. L'accès aux modalités de financement de la recherche (marchés financiers, institutions bancaires, etc.), étant d'autant plus facilité que la firme est de taille importante (**Depret et Hamdouch, 2001**) constitue un autre avantage ou déterminant lié aux F&A des firmes industrielles.

Récemment, il apparaît, en revanche, que les F&A dans le secteur pharmaceutique sont de plus en plus envisagées dans un objectif de valorisation des technologies acquises plutôt que dans un objectif d'accumulation de nouvelles technologies et d'apprentissage⁵⁶. C'est dans ce contexte que les dix dernières années ont été marquées par un mouvement notable de rapprochement et de concentration entre les grandes firmes pharmaceutiques, manifesté par des méga-opérations de fusion et acquisition (F&A) et donnant naissance à de nouveaux « géants » qui dominent la pharmacie mondiale⁵⁷.

Les opérations de F&A et de partenariats représentent pour les laboratoires pharmaceutiques une stratégie de réalisation d'économies d'échelle permettant de limiter les pertes inhérentes à l'expiration des brevets de leurs *blockbusters*. Une étude des déterminants des F&A pharmaceutiques élaborée par **Duflos et Pfister (2007)** analyse l'hypothèse que ces opérations résultent en général d'un déficit d'innovation des laboratoires acquéreurs. Ces résultats sont nuancés à travers l'analyse économétrique qui démontre au contraire un potentiel d'innovation significatif du laboratoire acquéreur. Ainsi, la fusion en 2009 de l'activité de recherche dans le domaine des anti-Sida entre *GlaxoSmithKline (GSK)* et *Pfizer* s'inscrit plutôt dans un objectif de renforcement mutuel de leurs efforts dans ce domaine de recherche et donnera lieu à une nouvelle entité qui pourra représenter 19% du marché des traitements anti-Sida (**R&D Directions, 2009**). En outre, par les opérations de F&A et de partenariats, chacun des deux laboratoires bénéficie mutuellement de l'accès au portefeuille de brevets de son partenaire, pouvant lui être utiles pour le développement de ses propres produits qui appartiennent à la même classe thérapeutique (**Boidin et Lesaffre, 2009**).

⁵⁶ Pour une analyse plus approfondie des déterminants des stratégies de F&A dans l'industrie pharmaceutique, voir l'étude de **Yacoub, N. et Laperche (2010)**.

⁵⁷ Annexe -2.2- Top 10 des opérations de F&A des *Big Pharma*.

Compte tenu de la complexité du processus de la R&D biotechnologique, les grandes firmes pharmaceutiques cherchent à s'associer à des entreprises spécialisées plus innovantes et plus réactives aux changements technologiques, ce qui leur permet d'accélérer leur rythme d'innovation et de dynamiser leurs projets de R&D stagnants et/ou peu rentables. Cette stratégie répond à l'enjeu majeur de combler le *pipeline gap* ou *l'innovation gap* (Estrin, 2008) des grands laboratoires pharmaceutiques qui expriment une difficulté à produire de nouvelles molécules équivalentes (en termes de rentabilité) à celles tombées dans le domaine public.

En 2008, 64 accords de coopération portant sur les biotechnologies ont été recensés, contre 48 en 2007⁵⁸. Ces accords qui portent de manière prioritaire sur la R&D, soit 83% du total des 64 accords. Ils sont de plus transatlantiques, signés entre les laboratoires biopharmaceutiques américains et entreprises biotechnologiques européennes. Dans ce cadre, *Clavis Pharma* (laboratoire pharmaceutique norvégien) a signé en novembre 2009, un accord de partenariat d'un montant de 380 millions de dollars avec la société américaine *Clovis Oncology* en vertu duquel cette dernière se charge du développement et de la commercialisation d'un traitement expérimental contre le cancer du pancréas (Pharmacuta, 2009).

Le rapprochement croissant entre les grandes firmes pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologies est un jeu à somme positive. D'un côté, de par leur petite taille et leur flexibilité, les *start-up* de biotechnologies sont plus réactives vis-à-vis de la mouvance du marché pharmaceutique mondial que les grands laboratoires pharmaceutiques caractérisés par une structure hiérarchisée. D'un autre côté, les petites entreprises de biotechnologies ne disposent pas des ressources financières nécessaires pour étendre leur activité productive et commerciale à une grande échelle. Le rapprochement entre ces deux catégories d'acteurs permet de combiner les forces de chaque partenaire et d'en combler les faiblesses.

Un autre aspect des mouvements de l'industrie pharmaceutique est celui de la multiplication des coopérations avec des organismes de recherche, publics ou privés, universitaires ou de formation (Bulletins électroniques, 2009). Ces coopérations qui portent sur des contrats de recherche permettent le rapprochement entre la formation

⁵⁸ Selon Le Monde « Regain des Accords entre Laboratoires et Sociétés de Biotechnologies », le 4 Mars 2009.

(théorique) et l'industrie (pratique/appliquée). D'une part, les entités de recherche accèdent à des technologies de pointe assez diversifiées (coopérant avec différentes entreprises pharmaceutiques) et à des subventions de leurs projets de recherche. D'autre part, les laboratoires pharmaceutiques bénéficient des connaissances et des idées innovantes, jusque-là théoriques de professeurs, doctorants, post-doctorants, lesquelles seront raffinées, appliquées et expérimentées au sein des laboratoires pharmaceutiques en vue de les concrétiser. Dans ce cadre, *ERYtech Pharma*, une entreprise de biotechnologie française a signé un contrat de coopération de recherche avec l'américain *MD Anderson Center*, un des plus grands centres de recherche anticancéreux. Un autre exemple est le contrat de partenariat conclu entre l'université de Bordeaux 2 et les entreprises du médicament, l'objet duquel est de mieux adapter la formation universitaire aux besoins de l'industrie pharmaceutique française (**LEEM, 2008**).

2.1.2.2- Les stratégies de valorisation du capital-savoir

Par opposition aux stratégies d'accumulation du capital-savoir, la *valorisation du capital-savoir*, est entendue au sens de l'ensemble des stratégies juridiques et commerciales adoptées par les grandes firmes pharmaceutiques pour mettre en valeur leur capital-savoir existant. La valorisation du capital-savoir existant intègre ainsi les stratégies commerciales, visant à préserver/améliorer la position de l'entreprise sur le marché et les stratégies juridiques, visant à établir des barrières à l'entrée légales afin de lui garantir et/ou prolonger le monopole sur ses inventions et les bénéfices qui en découlent.

Les stratégies commerciales de valorisation du capital-savoir

Pour préserver le monopole sur leurs inventions, firmes pharmaceutiques ont recours à des stratégies de contournement dont la licéité est remise en question (**Combe et Haug, 2006**), des stratégies marketing et des stratégies d'extension vers le marché des génériques.

Le retrait des princeps expirés du marché est une barrière réglementaire dans la mesure où la loi implique la suspension immédiate des AMM de nouveaux génériques si le princeps expiré n'est plus commercialisé. Cette mesure a été abolie en Europe dans le

cadre de la nouvelle législation communautaire et ne constitue plus une barrière réglementaire. En revanche, elle représente toujours une barrière économique qui se manifeste dans la difficulté de substitution en l'absence du médicament de référence. C'est dans ce cadre qu'en demandant l'annulation de l'AMM relative au *Mopral*, *Astra-Zeneca* a pu bloquer l'entrée des génériques sur les marchés danois, suédois et norvégien (**Combe et Haug, 2006**).

Egalement, les *Big Pharma* négocient souvent des contrats financiers avec des génériqueurs, en vertu desquels ceux-ci s'engagent à reporter leur entrée sur le marché du princeps expiré en contre partie de redevances payées par les laboratoires de marque. Cette stratégie est très répandue dans le secteur pharmaceutique. Entre 2000 et 2008, plus de 200 contrats similaires ont été recensés, portant sur 49 médicaments dont plus des deux tiers figurent parmi ceux les mieux vendus (**Mamou, 2008**). A titre d'exemple, *Abbott* a versé une somme mensuelle de 4,5 millions de dollars au génériqueur *Geneva Pharmaceuticals* pour qu'il renonce à lancer un générique de l'*Hytrin* (**Combe et Haug, 2006**).

Les grandes firmes pharmaceutique peuvent maintenir des prix élevés de leurs princeps expirés tout en capitalisant sur leur image de marque. C'est dans ce sens que les dépenses en marketing (27,7 milliards de dollars) de l'industrie pharmaceutique américaine tendent à dépasser celles de R&D (29,6 milliards de dollars) (**Gagnon et Lexchin, 2008**).

En outre, les grandes firmes pharmaceutiques développent récemment leur activité dans l'industrie des génériques, soit par la production de génériques propres ou rachetés auprès d'autres laboratoires (tels que ceux produits par *Sanofi-Aventis* à travers sa filiale *Winthrop* ou par *Novartis* à travers sa filiale *Sandoz*), soit par la production de génériques autorisés (qui sont le résultat de contrats de production et/ou de distribution conclus avec des génériqueurs indépendants).

Dans le cadre de cette stratégie, *Pfizer* a annoncé le rachat de 39 génériques aux Etats-Unis et 20 en Europe auprès du groupe indien *Aurobindo*. De même, en septembre 2009, le laboratoire suisse *Nycomed* a joint à sa gamme de produits, un portefeuille local de 20 médicaments génériques qu'il a rachetés auprès de *Zentiva*, la filiale tchèque de génériques appartenant au groupe *Sanofi-Aventis* (**Sanofi-Aventis, 2009**).

Les stratégies légales de valorisation du capital-savoir : l'importance du brevet

Les grandes firmes pharmaceutiques profitent des prérogatives légales pour bénéficier d'une période d'exclusivité supplémentaire sur leurs princeps tombés dans le domaine public. Elles tirent aussi partie des régimes juridiques relativement permissifs leur permettant de mener des actions en justice à l'encontre des génériqueurs. L'extension légale de la période d'exclusivité est la première stratégie qui vient dans l'esprit des décideurs des grandes firmes pharmaceutiques, pour lesquelles « *rien n'est aussi profitable que la prolongation du monopole que confèrent les brevets à leurs médicaments-vedettes* » (Angell, 2005, p.187).

Parmi ces mesures, l'exclusivité des données techniques ou encore la protection administrative des données de l'AMM, est une procédure qui octroie une protection indépendante du brevet, en vertu de laquelle aucune demande d'enregistrement de générique ne peut être acceptée. En général, la période de protection des données techniques est intégrée dans la période de protection du brevet. Mais, pour certains médicaments l'exclusivité des données techniques dépasse celle du brevet, tel est le cas d'*Aventis*, qui a mis 17 ans pour le développement de *l'Arava* qui, n'aurait bénéficié que de trois ans de protection par brevet en dehors de l'exclusivité des données techniques (Combe et Haug, 2006).

Une autre stratégie automatiquement adoptée par les grandes firmes pharmaceutiques à la suite de l'expiration de leurs brevets, se manifeste dans le dépôt de certificats complémentaires de protection (CCP) d'un maximum de cinq ans (15 ans aux Etats-Unis) après l'expiration du brevet de base (INPI, 2008).

L'extension de l'exclusivité joue donc un rôle important dans l'augmentation du retour sur investissement puisqu'elle permet de prolonger le pouvoir de monopole lorsque le marché atteint sa taille maximale (Combe & Haug, 2006). C'est ainsi que les ventes du *Prozac* d'*Eli Lilly* ont atteint leur maximum (80%) durant la période du CCP. Dans cette perspective, les Big Pharma peuvent même enfreindre la loi afin de bénéficier de cette prérogative. C'est le cas d'*AstraZeneca* qui a communiqué des dates falsifiées à de

nombreux offices nationaux de brevets pour pouvoir réclamer un CCP⁵⁹ sur le *Mopral* (OCDE, 2008, p142).

Le passage en automédication (*over-the-counter* ou OTC) est une stratégie qui permet aux Big Pharma d'étendre la période d'exclusivité d'un an (trois ans aux Etats-Unis) sur leurs princeps expirés. Cette stratégie débouche donc sur une innovation de marché. Les ventes du *Tagamet* de *SmithKline* (tombé dans le domaine public en 1994) sur le marché OTC ont largement dépassé celles du *Tagamet* prescrit (Berndt et al., 2003 ; Combe et Haug, 2006).

Les grandes firmes pharmaceutiques ont souvent recours à des actions en justice. En cas d'une action en justice pour violation de brevet, les législations européenne et américaine mettent la charge de preuve l'accusé. Aux Etats-Unis, de telles actions impliquent aussi une suspension immédiate de la production de tout autre générique pour 30 mois, pendant lesquels, le princeps continue de bénéficier de son exclusivité. En dépit de ses coûts élevés, cette stratégie est très adoptée récemment par les grandes firmes pharmaceutiques, telles qu'*Astra-Zeneca* qui a poursuivi sept génériqueurs pour protéger le *Crestor*. Entre 2000 et 2007, le nombre de procès contre des génériqueurs a quadruplé.

2.1.3- Transferts de technologies et incitation à l'innovation : rôle des capacités d'absorption

Les transferts de technologie sont un élément important pour l'accumulation – en particulier en vue de l'exploration – du capital-savoir. Cette importance est d'autant plus élevée qu'il s'agit d'une industrie *science based* telle que l'industrie pharmaceutique, où l'accès aux informations et à la connaissance produites par des concurrents, des fournisseurs, des universités dans le même secteur ou dans des secteurs connexes (électronique, informatique, etc.) sont importantes, voire impératives l'acheminement de l'innovation d'une firme (2.1.3.2).

⁵⁹ Suite à cette falsification, AstraZeneca a été poursuivi par les autorités européennes pour abus de pouvoir et a été condamné en Juin 2005, à une amende de 60 millions d'euros par la Commission Européenne (Berthet-Maillois, 2008).

L'accessibilité de la firme à la technologie externe, dépend dans une grande mesure du mode par lequel celle-ci est transférée ; de nombreux canaux de transferts de technologie sont en effet envisageables (2.1.3.1). Abstraction faite du mode de transmission, la réalisabilité et la profitabilité des transferts de technologie pour la firme réceptrice dépendent de ses capacités d'absorption et d'assimilation internes des technologies nouvelles (2.1.3.3).

2.1.3.1- Les canaux de transferts de technologie

Les transferts de technologie se concrétisent par la transmission d'un alliage de connaissance, d'informations scientifiques et techniques, de compétences, de savoirs, de pratiques, de savoir-faire, d'une entité (entreprise, organisme, etc.) vers une autre. Lorsque l'entité émettrice est une université, un laboratoire de recherche, ... ou de façon plus générale, lorsque la technologie émane de la recherche fondamentale et que l'entité hôte a une vocation industrielle et commerciale, le transfert de technologie consiste en une « valorisation de la recherche ».

Pour mesurer les transferts de technologie, certains économistes ont recours au calcul de la part des investissements étrangers et des importations dans les secteurs de haute technologie (**Lippoldt et Park, 2008**), d'autres (**Hamdouch et al., 2001 ; Laperche, 2007 ; 2008 ; 2011**) focalisent sur les accords de partenariat, tels que les contrats de coopérations de R&D, les contrats de licence, les F&A, etc. En revanche, effectuer une mesure précise semble une mission difficile à accomplir étant donné la multitude des modes de transferts et le caractère tacite de la technologie.

De plus, alors que certains transferts se font via des modes formels (concrétisés par des contrats), d'autres ont lieu via des relations informelles – non ou difficilement mesurables – telles que la technologie diffusée entre personnels d'entreprises lors en dehors du cadre professionnel. De façon générale, compte tenu de ces éléments, six modes de transferts de technologie peuvent être identifiés.

- i) La mobilité du personnel (*Labor Turnover*) est considérée comme un conduit important et informel de transferts de technologie (**Maskus, 1998 ; Fosfuri et al.,**

- 2001). En effet, de par le caractère tacite de la connaissance⁶⁰ et de l'information au sein d'une firme, elles sont en partie incorporées dans son personnel. De la sorte, les technologies peuvent être transférées à d'autres firmes (**Maskus, 1998**) ou utilisées par les salariés afin de développer leurs propres projets (**Saggi, 2000**).
- ii) La libéralisation du commerce extérieur est un canal de transfert international de technologies (**Keller, 2004**), dans la mesure où l'exportation et l'importation de biens notamment les biens intermédiaires (**Eaton et Kortum, 2002**) intensifs en technologies, se traduit implicitement par une transmission du savoir-faire, des compétences et des connaissances qui y sont incorporés (**Moschini, 2005**). De même, à travers une étude empirique à l'échelle macroéconomique, **Coe et Helpman (1995)** montrent que la connaissance transmise via l'importation de biens intensifs en technologie permet aux pays importateurs de bénéficier des externalités positives et donc d'accéder à la technologie incorporée dans (diffusée via) les biens importés.
- iii) Les licences se définissent comme le contrat par lequel une firme cède à une autre, contre rémunération et pour une durée déterminée, le droit d'utiliser un brevet, une marque de fabrique, un savoir-faire, ... Les accords de licences sont considérés comme le canal le plus répandu de transfert technologique des firmes des pays développés vers les entreprises des PED, notamment dans l'industrie pharmaceutique⁶¹.
- iv) L'imitation : l'acquisition des nouvelles technologies par les PED s'effectue le plus habituellement à travers l'imitation des produits importés en provenance des pays industrialisés. Ce mode de transfert est désigné, par « *the demonstration effect* » (**Saggi, 2000 ; Xu et Chiang, 2005**).

⁶⁰ **Polanyi (1966)** distingue entre deux catégories de connaissance : tacite et explicite. La connaissance tacite désigne la connaissance liée au contexte dans lequel elle est présentée et à la propre interprétation de chaque individu. C'est cette interprétation individuelle qui procure à la connaissance tacite un caractère unique et personnalisé qui requiert d'être articulé par l'individu en vue d'être communiquée. Par opposition, la connaissance explicite est la connaissance codifiée transmise à travers des langages formels.

⁶¹ Les transferts de technologie via les licences est aussi très répandu dans l'industrie automobile et le secteur informatique.

- v) L'investissement Direct Etranger (IDE) est considéré, dans la littérature économique, comme le principal vecteur de transfert international de technologie (**Perrin, 1983 ; Keller, 2004 ; Hoekman et Javercik, 2007 ; Lippoldt et Park, 2008**). Compte tenu de l'importante intensité de l'activité de R&D dans les grandes FMN, les transferts de technologies de pointe s'effectue davantage via l'IDE (**Michalet, 1976 ; Germidis, 1977 ; Madeuf, 1979**). On lui attribue le rôle de la transmission vers le pays d'accueil, d'un alliage de compétences et de savoir-faire en matière de gestion, de production, de commercialisation, ... (**Saggi, 2000 ; Schneider, 2005**). Dans le cadre des IDE, le transfert de technologie se produit de la maison mère vers les filiales (**Markusen, 2002**), s'agissant d'un transfert industriel de technologie et/ou lorsque les biens technologiques fabriqués par les filiales sont consommés localement i.e. s'avèrent utiles pour les consommateurs locaux (**Blomström et Kokko, 1998**), s'agissant dans ce cas d'un transfert commercial de technologie. La croissance des pays émergents de l'Asie de Sud Est, est souvent expliquée dans la littérature économique par l'acquisition des technologies avancées via leur ouverture aux IDE (**Maskus, 1998 ; Wu, 2000**). De même, le Japon est considéré comme un modèle réussi de transfert de technologie via les IDE, notamment américains.
- vi) Les coopérations de R&D sont un canal très important de transferts de technologies entre les coopérants. Elles impliquent le partage des coûts et des risques, mais aussi de la connaissance, des informations scientifiques et techniques, des savoirs, savoir-faire et permettent de mieux faire face à des problèmes techniques. La recherche collaborative est en effet un moyen de cumuler le capital-savoir des entreprises partenaires ce qui rend l'investissement dans des innovations majeures (coûteuses et sophistiquées) plus opportun.

Les opérations de F&A sont un moyen très répandu dans l'industrie pharmaceutique pour la diversification du portefeuille de produits. Claude Allary⁶² souligne qu'« *aujourd'hui, les laboratoires doivent avoir plusieurs pieds pour se développer* » (**Galliano, 2009**). Ainsi, par l'acquisition de *Schering-Plough*, *Merck*

⁶² Claude Allary est le cofondateur de Bionest Partners qui est un bureau spécialiste du conseil financier, stratégique et managérial pour les entreprises en sciences de la vie. Il est le co-auteur d'une étude qui anticipe de quelques mois la fusion *Sanofi-Aventis* : « *Aventis-Sanofi-Synthélabo. Un mariage de raison - Simulation d'une fusion* », Etude Exane / Bionest Partners, septembre 2003).

visé la diversification de sa gamme de produits pour anticiper l'expiration des brevets de ses *blockbusters* phares, *Cozaar* et *Singulair*, respectivement en 2010 et 2012. Par cette fusion, *Merck* double « son portefeuille de molécules en phase ultime de développement » (Porier, 2009).

Quel que soit le conduit de transmission, la portée et la profitabilité des transferts de technologie (contenu technologique) demeurent tributaires des capacités d'absorption des firmes (pays) d'accueil ; plus elles sont élevées, plus ces transferts sont opportuns et bénéfiques.

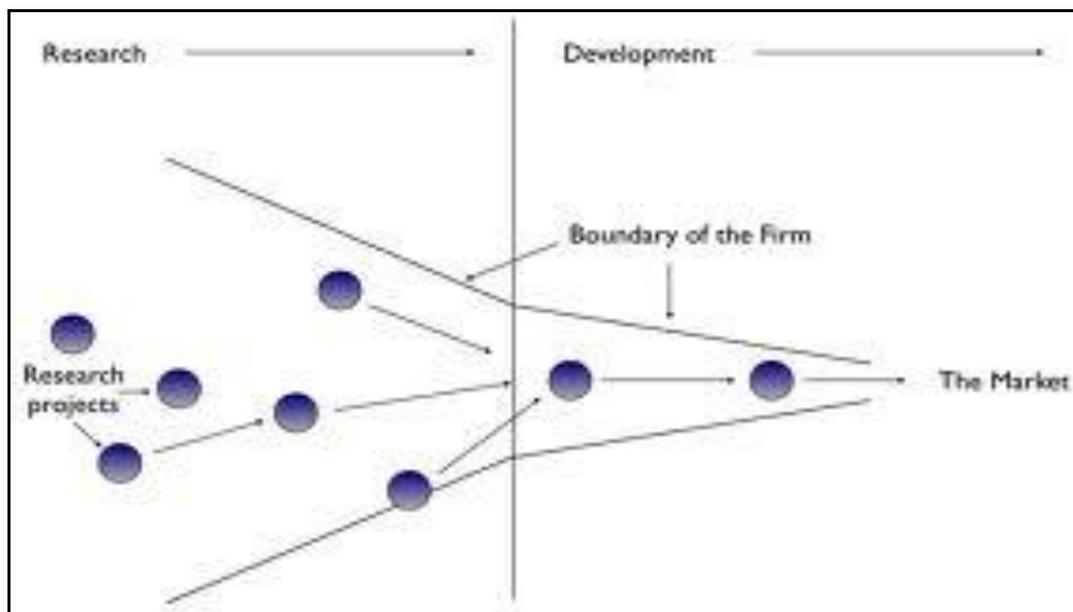
2.1.3.2- Importance des transferts de technologie dans l'innovation et rôle des capacités d'absorption

Selon la « *resource-based view* », c'est à travers l'exploration et l'exploitation de l'ensemble de ressources internes et externes que la firme se construit un avantage compétitif (Wernerfelt, 1984). Afin que cet avantage soit durable, ces ressources doivent être hétérogènes et non (du moins faiblement) mobiles pour que la firme puisse les transformer en actifs précieux et difficilement imitables et/ou substituables (Barney, 1986 ; 2001). Ceci lui permettrait de se prémunir contre l'imitation. En revanche, cette transformation qui s'intègre dans le cadre des stratégies d'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation (majeure et mineure) et implique donc un niveau de maîtrise de technologie assez développé de la part de la firme, requiert des capacités d'absorption internes assez développées.

Importance des transferts de technologie dans l'innovation exogène

Dans le modèle d'innovation fermée (*closed innovation*, graphique 2.8), le contrôle au niveau de la conception, la production et la commercialisation de la technologie est un facteur crucial pour une firme pour l'incitation à l'innovation (Chesbrough, 2003a). La firme serait, en effet, plus encline à contrôler les idées, la connaissance, l'information qu'elle produit en vue de mener à bien son innovation et de préserver son avance technologique et donc son avantage compétitif par rapport aux concurrents. Selon Chesbrough (2003a, p.36) cette approche découle du principe « *if you want something done right, then do it yourself* » (graphique 2.8).

Graphique 2.8 Modèle de « *Closed innovation* »



Source : Chesbrough (2003a, p.36)

Conformément à ce principe ce sont les ressources internes (R&D interne) qui constituent le principal atout stratégique pour que l'innovation soit réalisable. Pour le cas de l'industrie pharmaceutique, ceci explique la polarisation de l'innovation, en l'occurrence majeure, au sein des grandes firmes (multinationales) telles que *Pfizer*, *GSK* ou *Merck* ; il est impératif de mobiliser des ressources financières, techniques, humaines équivalentes afin de pouvoir proposer des médicaments aussi (voire plus) innovants.

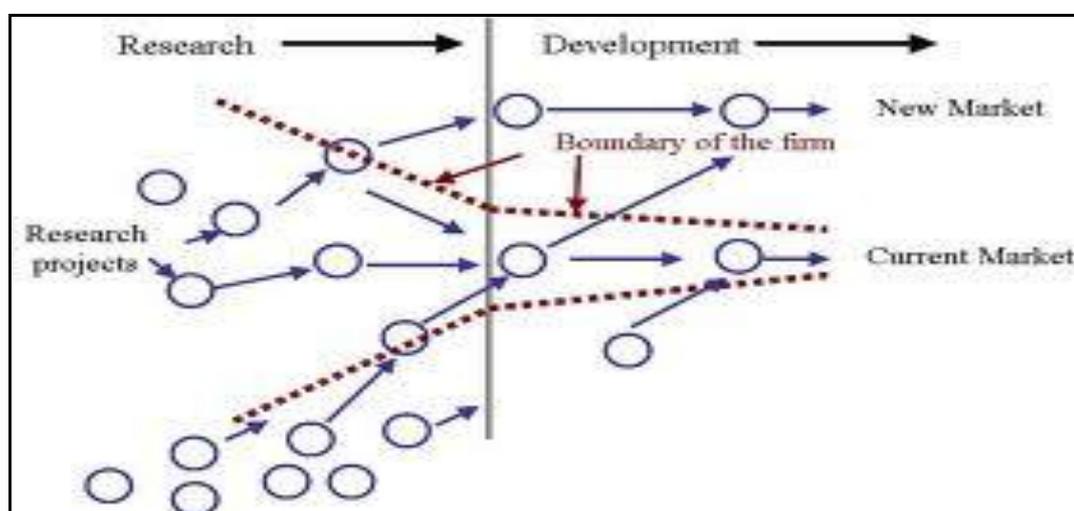
En revanche, les faits montrent que récemment de nombreuses PME deviennent très innovantes et ce, en dépit de leurs ressources et leurs dépenses de R&D relativement limitées mais qui ont pu profiter et valoriser les technologies et découvertes produites et réalisées par les grandes firmes pharmaceutiques et diffusées sur le marché en les explorant, les exploitant et les intégrant dans des niches spécifiques de recherche notamment les biotechnologies pharmaceutiques. Le cas des petites entreprises de biotechnologie qui représentent des potentiels d'innovation importants, telles que *Genentech*, en est en effet révélateur⁶³.

⁶³ Fondée en 1976 par *Robert Swanson* et *Herbet Boyer* (biochimiste), *Genentech* a pour objectif de développer une nouvelle génération de médicaments à travers la conception génétique de copies de molécules naturelles. Le succès de la technique a pu faire franchir l'entreprise de nouvelles frontières.

Si ce modèle d'innovation s'est révélé fonctionnel jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle, son efficacité semble remise en cause depuis les 30 dernières années. L'accélération du mouvement de la libéralisation économique, de la mobilité du capital humain et l'accroissement de la multinationalisation des firmes, sont autant de facteurs qui ont affaibli le degré de contrôle de la technologie, ceci d'autant plus qu'il s'agit de secteurs à fortes externalités positives, tels que le secteur pharmaceutique. L'émergence du capital-risque comme moyen de financement de la R&D, est aussi un facteur explicatif de l'« ouverture » de l'innovation et qui a favorisé l'externalisation des idées, des informations, de la technologie, de la connaissance, en dehors des frontières de la firme.

Dans le cadre de ce nouveau modèle d'innovation (ouverte), la diffusion d'une découverte ou d'une idée peut mener des employés (ingénieurs, chercheurs) à la développer via une start-up qui sera financée par capital-risque. Contrairement à la ou les firme(s) émettrice(s) qui ne tire(nt) pas profit de cette innovation, la start-up bénéficie des économies de coûts de réinvestissement en R&D (Chesbrough, 2003a) (graphique 2.9).

Graphique 2.9 Modèle d'« Open innovation »



Source : Chesbrough (2003a, p.37)

Le modèle d'open innovation indique que la firme investit et diffuse aussi bien des ressources internes que des ressources externes. Ainsi, elle peut commercialiser une

Aujourd'hui elle compte quelques 10.000 employés dans le monde et a été rachetée en 2009 par le groupe pharmaceutique Roche (Genentech, <http://www.gene.com/gene/index.jsp>).

technologie interne via des canaux externe en vue de créer de la valeur pour son organisation (par exemple via la cession de licences). Réciproquement, la firme peut acquérir des technologies externes et les internaliser en vue des les exploiter et les commercialiser. En d'autres termes, les frontières entre l'entreprise et son environnement deviennent davantage « perméables », favorisant tant les flux entrants que les flux sortants de technologie et d'innovations (graphique 2.9).

En effet, la nouvelle théorie de l'innovation avance que le processus d'innovation résulte de la collaboration au sein de réseaux constitués de diverses institutions et organisations (**Freeman, 1987 ; Edquist, 1996 ; Lundvall, 1985 ; Chesbrough, 2003b ; Hamdouch et al, 2008 ; Laperche, 2008 ; Laperche et Uzunidis, 2010**) qui contribuent à la constitution du capital-savoir d'une firme. En multipliant les sources externes, les firmes visent le partage des coûts de la R&D et de la production, mais aussi la réduction des risques liés à l'innovation. Ainsi, en parallèle aux ressources internes, la captation des ressources et des opportunités externes acquiert un rôle prépondérant dans la constitution du capital-savoir tant des entreprises que des industries et des pays.

Les transferts de technologie consolident aussi bien l'efficacité statique que l'efficacité dynamique en termes d'innovation. D'une part, en facilitant la diffusion des innovations et la division internationale du travail (**Arora et Gambardella, 1990**), les transferts de technologie se présentent comme un facteur d'efficacité statique (**Lévêque et Ménière, 2006**). De l'autre, à travers, par exemple, les contrats de licence le détenteur de la technologie s'approprie une partie des profits générés par l'efficacité statique de la technologie qu'il transfère, et qui renforce à son tour son incitation à l'innovation. Les transferts de technologie favorisent le rapprochement entre firmes opérant dans différents domaines de la technologie via la diffusion de nouvelles méthodes, techniques, équipements et leur intégration dans le processus de l'innovation. Ainsi, l'industrie pharmaceutique profite du développement et de la diffusion des nouvelles technologies de l'information et de la communication ainsi que du progrès dans les domaines de l'électronique (nouveaux équipements techniques plus sophistiqués susceptibles de faciliter, accélérer et améliorer la qualité et la précision des expériences et essais pharmacologiques). Une technologie est, en effet, d'autant plus diffusée à une

plus large échelle sectorielle et géographique qu'elle est efficiente et porteuse de solutions à des problèmes particuliers (**Lévêque et Ménière, 2006**).

En dépit de leur essor, les stratégies de développement externe sont complémentaires à l'investissement dans les ressources internes (**Rosenberg, 1990**), nécessaire pour que la firme puisse assimiler et absorber la connaissance, les informations, le savoir-faire, ... acquis en externe (**Antonelli, 2005 ; Laperche, 2007 ; 2008**).

Les capacités d'absorption : une variable déterminante des transferts de technologies

Le concept des capacités d'absorption a été développé par **Cohen et Levinthal (1989, p.569)** qui le définissent comme étant la capacité d'une firme d'identifier, d'assimiler et d'exploiter une connaissance externe en vue de l'appliquer pour des fins commerciales. Cette capacité d'absorption de la firme, qui constitue une sorte d'apprentissage, désigne, dans une grande mesure, sa capacité de création de la connaissance et diffère du *learning-by-doing* qui est un processus automatique à travers lequel la firme acquiert une expérience plus avancée et réalise plus efficacement des activités qu'elle réalise déjà (**Spence, 1981, Libermann, 1984**). Dans le modèle de **Cohen et Levinthal (1989)**, les investissements internes en R&D sont la variable centrale qui explique les capacités d'absorption de la firme. Celles-ci sont positivement corrélées avec les efforts et la diversité de la R&D interne. En effet, les auteurs démontrent que la diversité permet à la firme d'avoir une vision multidimensionnelle (variée) et donc d'effectuer de nouvelles associations et de nouvelles liaisons. Le développement de ces capacités d'absorption est un processus cumulatif qui s'apparente à une situation « extrême » de dépendance de sentier⁶⁴.

Dans un prolongement du modèle de **Cohen et Levinthal (1989)**, **Zahra et Georges (2002)** approfondissent le concept des capacités d'absorption en le définissant comme étant l'ensemble des routines⁶⁵ et processus organisationnels à travers lesquels une firme acquiert, assimile, transforme et exploite la connaissance en vue de produire une

⁶⁴ Une théorie qui suggère que l'ensemble des décisions prises dans le passé influencent les décisions qui seront prises dans le futur .

⁶⁵ La notion de routine se définit comme « une capacité exécutée lors d'une mise en œuvre répétée et dans un contexte particulier, apprise par l'organisation pour faire face à des pressions sélectives », ce qui désigne « des capacités à mettre en œuvre des réponses appropriées dans un environnement singulier ». Contrairement à ce que l'on peut croire, les routines n'est pas incompatible avec ;'innovation, dans la mesure où elles sont évolutives (**Lazarcic, 2010**).

capacité organisationnelle dynamique. Sur la base de cette définition, **Zahra et Georges (2002)** distinguent entre les capacités d'absorption potentielles et les capacités d'absorption réalisées. *Les capacités d'absorption potentielles* réfèrent à l'acquisition et à l'assimilation de la connaissance créée par des acteurs externes i.e. la capacité d'identifier une connaissance externe utile et la capacité de l'analyser, l'interpréter et la comprendre. Elles désignent donc la *réceptivité* de la firme (**Seaton et Cordey-Hayes, 1993**). Tandis que les *capacités d'absorption réalisées* entendent aussi bien l'aptitude de la firme à combiner et intégrer la nouvelle connaissance acquise en externe avec la connaissance existante (dont elle dispose) que son aptitude à exploiter (appliquer) la nouvelle connaissance acquise en externe en vue de l'utiliser dans le processus de production de la valeur.

Si les capacités d'absorption sont un concept fréquemment mentionné dans la littérature économique, sa mesure semble moins évidente (**Silva, 2009**). Dans un des rares travaux sur cette question, **Zahra et Georges (2002)** proposent une série d'indicateurs qui identifient des éléments contribuant dans le développement des capacités d'absorption, à savoir :

- i) Les capacités d'acquisition de la connaissance : mesurées conjointement par le nombre d'années d'expérience du département de R&D et par les dépenses de R&D ;
- ii) Les capacités d'assimilation : mesurées par le nombre de citations de brevets et de publications scientifiques de la firme ;
- iii) Les capacités de transformation : mesurées par le nombre de nouveaux produits et le nombre de nouveaux projets de recherche initiés ;
- iv) Les capacités d'exploitation : mesurées par le nombre de brevets, le nombre de nouveaux produits, la durée du cycle de développement de produits.

La principale critique que nous pouvons apporter à cette configuration, c'est qu'elle n'intègre pas les ressources humaines qui incorporent pourtant la connaissance, les technologies, le savoir, le savoir-faire d'une entreprise (**Silva, 2009**). En effet, d'autres variables comme la structure organisationnelle de la firme, les interactions externes, le capital social, l'intégration des fournisseurs et des clients, etc. sont aussi importantes

dans le développement des capacités d'absorption de la firme. Dans ce sens, le concept des capacités d'absorption traduit l'imbrication différents concepts de la théorie évolutionniste, telles que l'organisation industrielle, l'économie industrielle, la *resource-based view* de la firme, l'économie de la connaissance, les capacités dynamiques.

Les théories de la créativité, qui représentent un cadre conceptuel de référence de la relation entre les ressources humaines et l'innovation, identifient d'autres facteurs qui contribuent dans la construction des capacités d'absorption et qui se divisent en facteurs internes et externes.

- i) Les facteurs internes comprennent la connaissance et les compétences apportées par l'entrepreneur et les employés (ingénieurs, chercheurs, techniciens, etc.) et qu'ils ont acquises tout au long de leur parcours académique et professionnel. Il s'agit donc de ressources humaines qui peuvent être enrichies aussi bien en valeur (qualification) à travers les programme de formation continue qu'à la fois en valeur et en volume et ce à travers l'intégration de nouvelles compétences humaines qualifiées (ce qui se traduit par un transfert de technologie via la mobilité de personnel).

De même, le *learning-by-doing* constitue un facteur interne qui contribue au développement des capacités d'absorption. Cet effet d'apprentissage se réalise via l'implication des employés dans la R&D comme activité formellement organisée (**Cohen et Levinthal, 1989**) et/ou comme activité informellement liée à la production, à la résolution de problèmes techniques ponctuels, à l'expérimentation (**Romijn et Albaladejo, 2002**). Dans cette approche évolutionniste, la variable ressources humaines revêt un caractère dynamique et se transforme donc d'un stock en « *capital humain* ». Des ressources humaines ayant un haut niveau d'éducation accroissent le stock de connaissance de la firme tant d'une façon formelle (via les compétences dont elles disposent et la technologie qu'elles maîtrisent) que d'une façon informelle (via leurs relations informelles avec des ressources humaines externes à la firme et à compétences équivalentes) (**Mangematin et Nesta, 1999**).

En effet, les ressources humaines hautement qualifiées (en fonction de leur niveau d'études) d'une firme sont considérées comme le principal circuit de flux entrants et

sortants de connaissance et de savoir-faire, étant donné le niveau élevé de connaissance et de savoir qui y sont incorporés – « *connaissance tacite* » (**Hatch et Dyer, 2004**) – et qui implique qu’elles sont les mieux disposées d’identifier, d’apprécier et de saisir les opportunités en matière de nouvelle connaissance externe (**Carter, 1989**). La qualification et les compétences des ressources humaines influencent les capacités d’apprentissage, et donc, la performance technologique et d’innovation de la firme (**Hatch et Dyer, 2004, p.1173**) et qui influence à son tour sa performance économique.

- ii) Les facteurs externes qui contribuent dans le développement des capacités d’absorption se rapportent aux interactions avec les fournisseurs, les clients (**Håkansson, 1989**), les agences publiques d’assistance, les associations d’appui à l’industrie, etc. Ces acteurs peuvent fournir des ressources internes manquantes dont la firme ne dispose pas mais qui sont importantes pour développer ses capacités d’absorption et d’innovation.

Ainsi, les interactions avec les acteurs externes peuvent avoir lieu dans l’objectif de collecter des informations scientifiques et techniques et de marché comme dans l’objectif d’obtenir différents inputs nécessaire pour le processus d’apprentissage interne, tels que les programmes de formation du personnel, l’acquisition de biens intermédiaires, le recours à des services de consulting, etc. (**Freeman, 1995 ; Dodgson, 1993**). L’importance et l’accessibilité des ressources externes sont aussi tributaires du degré de réseautage de la firme avec d’autres firmes et institutions, et qui dépend à son tour de leur proximité géographique (**Uzunidis et Boutillier, 2010**).

Certains économistes (**Guir et Crener, 1984**) nuancent le rôle des capacités d’absorption dans les transferts de technologie sophistiquées, notamment via les IDE. L’idée qu’ils soutiennent est que le différentiel en termes d’avancement technologique peut au contraire être un moyen de raccourcir le décalage et d’accélérer les capacités des firmes réceptrices de maîtriser ces technologies. Mais, toujours est-il que la maîtrise d’une technologie nouvelle par une firme (comme à une échelle plus globale par une industrie ou un pays) demeure tributaire de l’existence et de la qualité d’une structure

technologique interne (locale) capable de l'assimiler, de l'intégrer et de l'exploiter (**Meyer et Qu, 1995**).

Ainsi dans une étude menée sur un échantillon de pays à différents niveaux de développement, **Acharya et Keller (2007)** montrent que le volume des transferts de technologie est positivement corrélé avec les capacités d'absorption des pays hôtes, mesurées par le niveau de l'éducation locale et les investissements en R&D.

L'exemple des FMN en est révélateur : dans les PED à faibles capacités d'absorption, les technologies nouvelles et sophistiquées demeurent centralisées dans les maisons-mères (**Smith, 2001**), tandis que dans les pays émergents, notamment d'Asie (Inde, Chine), de nombreux laboratoires pharmaceutiques y délocalisent des centres de R&D tout en ayant recours à des compétences humaines locales auxquelles ils transfèrent connaissance, techniques, informations, etc. (**Hamdouch et Feng, 2010**).

Les capacités d'absorption sont d'autant plus profitables pour la firme en termes de performance d'innovation et de performance économique qu'elle est capable de protéger, de s'approprier ou de valoriser (par l'exploitation ou par la vente) les savoirs, la connaissance, la technologie qu'elle a pu acquérir dans le cadre du processus d'apprentissage.

Le développement des capacités d'absorption incombe ainsi aux stratégies de constitution du capital-savoir de la firme, qui constitue à son tour, une source de création de la valeur, aussi bien par sa transmission à d'autres entreprises via les biens et services que la firme vend, que par son utilisation interne dans le développement du processus de production.

La protection du capital-savoir est alors cruciale pour l'entreprise afin de minimiser les effets négatifs de la diffusion (à travers le transfert et/ou l'utilisation de ce capital) des informations, connaissance et savoir clefs qui le composent. C'est dans ce sens que le brevet, entre autres, semble jouer un rôle important dans la protection du capital-savoir. *Mais s'agit-il d'un rôle positif dans l'incitation à l'innovation ?* C'est à cette question que la section suivante tente de répondre en ciblant le cas de l'industrie pharmaceutique.

2.2- BREVETABILITE, TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES ET INNOVATION : UNE APPROCHE SYSTEMIQUE

Quels sont les impacts de la brevetabilité sur l'innovation ? Compte tenu de la complexité du processus de l'innovation et la diversité des facteurs internes et externes qui peuvent influencer l'incitation, la décision et l'investissement en innovation, la réponse à cette question n'est pas évidente malgré la richesse de la littérature traitant de cette problématique. L'impact de la brevetabilité sur l'innovation est, en effet, une question complexe qui dépend des réponses à différentes sous-questions liées à l'impact de la brevetabilité sur :

- i) L'incitation à l'innovation ;
- ii) La diffusion de la connaissance via la divulgation (*disclosure*) ;
- iii) L'organisation de la R&D cumulative
- iv) L'accroissement des transferts de technologie ;

Il est impératif de distinguer entre incitation à l'innovation et innovation. Lorsque l'impact de la brevetabilité est étudié au sens de l'incitation à l'innovation, ceci revient à étudier dans quelle mesure la protection et la garantie conférées par le brevet sont en mesure d'encourager un éventuel inventeur à investir en innovation. Tandis que l'impact sur l'innovation revient à étudier si la brevetabilité induit un accroissement du taux et rythme effectif de l'innovation d'une firme, d'une industrie ou d'une économie. Ainsi, une firme incitée à innover n'est pas forcément innovante si elle ne dispose pas des déterminants nécessaires pour mener des investissements en innovation. Dans ce sens, l'analyse de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation s'effectue à deux échelles : *ex ante* (incitation) et *ex post* (réalisation effective) à l'innovation.

L'impact *ex ante* de la brevetabilité sur l'innovation s'articule autour de la garantie de l'exclusivité et du recouvrement des investissements en R&D (efficacité du brevet en tant qu'arrangement institutionnel) ainsi que de l'accroissement de l'accessibilité à la connaissance, à la technologie, à l'information i.e. l'accessibilité aux déterminants nécessaires pour que l'innovation soit possible (efficacité du brevet à faciliter la *disclosure* et les transferts de technologie) (2.2.1). L'impact *ex post*, qui revient à voir

dans quelle mesure –les conditions *ex ante* étant réunies– la brevetabilité propulse effectivement le rythme de l'innovation, dépend principalement des caractéristiques intrinsèques de la firme (son potentiel et son incitation à l'innovation, ses capacités d'absorption), lesquelles dépendent, dans une grande mesure, des conditions (infrastructurelles, financières, commerciales, légales, etc.) du système d'innovation duquel elle fait partie (2.2.2).

2.2.1-Brevetabilité, transferts de technologie et innovation

Pour que la brevetabilité soit un vecteur d'innovation, elle doit être génératrice d'effets dynamiques en mesure de contrebalancer ses effets statiques négatifs en termes de distorsion des prix (de monopole). Ainsi, afin d'étudier la réalisabilité de cette condition, il convient d'adopter une approche double : statique et dynamique.

A un premier niveau, statique, il s'agit d'analyser l'impact *direct* de la brevetabilité sur l'innovation en présentant les différents arguments et critiques associés à l'efficacité du brevet en tant qu'arrangement institutionnel censé promouvoir l'investissement en innovation (2.2.1.1). A un deuxième niveau, dynamique, il s'agit d'analyser l'impact indirect de la brevetabilité sur l'innovation i.e. via les transferts de technologie (2.2.1.2).

2.2.1.1- Impact mitigé de la brevetabilité sur l'innovation

L'impact *direct* de la brevetabilité sur l'innovation dépend de nombreux facteurs : internes et externes à la firme (**Dosi, 1982**). Au niveau des facteurs internes, la significativité et la nature de l'influence de la brevetabilité est d'abord tributaire de l'« *innovation orientation* » de la firme et, en second lieu, de ses capacités d'innovation.

Au niveau des facteurs externes, l'impact dépend des caractéristiques du secteur d'activité, mais aussi plus globalement de la qualité et de l'efficacité du système d'innovation. A ce stade de l'analyse, l'accent est mis sur les facteurs internes et sur les caractéristiques sectorielles, en l'occurrence, le secteur pharmaceutique et qui influencent l'impact de la brevetabilité sur l'innovation (2.2.1.1.1).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la littérature économique montre des impacts mitigés de la brevetabilité sur l'innovation. En effet, depuis les années 1940, les

économistes ont souligné le rôle de la brevetabilité en tant que stimulateur de la R&D (**Schumpeter, 1942 ; Nordhaus, 1969**) dans un marché concurrentiel (2.2.1.1.2). Mais, depuis les années 1990, a émergé un changement de perception selon lequel la brevetabilité se révèle comme frein à la propagation d'innovations secondaires dans les secteurs où la R&D est cumulative, tels que l'industrie biotechnologique et l'industrie pharmaceutique.

Dans ces secteurs, la brevetabilité peut même engendrer un phénomène de « *tragédie d'anticonomies* » i.e. une situation de sous consommation de la connaissance en raison de droits d'exclusivité multiples qui conduisent à ce que le coût de son utilisation dépasse les bénéfices que l'on peut en tirer (**Lévêque et Ménière, 2006**).

Toutefois, selon d'autres études, ces effets « secondaires » de la brevetabilité émanent d'un système de brevet rigide. Tandis que dans le cadre d'un système relativement permissif, le brevet est plus contournable. Si un système de brevet permissif ne freine pas le développement d'innovations cumulatives, il implique, par ailleurs, une imperfection de la protection générée par le brevet et nuance donc sa vocation incitative (2.2.1.1.2).

2.2.1.1.1- Impact de la brevetabilité sur l'innovation endogène dans la théorie économique

Tout au long de l'évolution de la pensée économique, la relation entre la brevetabilité et l'innovation a suscité l'intérêt de nombreux économistes. Jusqu'aujourd'hui, les divergences, voire les antagonismes, en termes de la nature et de la portée de cette relation dans la littérature économique, confirment la persistance du paradoxe de la brevetabilité, considéré d'une part comme un outil nécessaire de correction des défaillances du *free knowledge market* et donc d'incitation à l'innovation, d'autre part, une source de monopolisation de la connaissance et de ralentissement de sa diffusion à l'échelle de l'économie, et donc de ralentissement du rythme global de l'innovation.

L'analyse de l'impact direct de la brevetabilité sur l'innovation requiert la distinction entre l'impact sur l'incitation à l'invention (impact *ex ante* à l'innovation) et l'impact sur l'innovation i.e. la mise sur le marché de l'invention (impact *ex post* à l'innovation).

Impact *ex ante* à l'innovation : brevetabilité et l'incitation à l'innovation

Sur ce plan, l'impact dépend tout d'abord nous le rappelons, de l'« *innovation orientation* » de la firme i.e. si la firme place l'innovation parmi ses stratégies de développement et de croissance. Ainsi, la brevetabilité semble jouer un rôle *a priori* non significatif sur l'incitation à l'innovation directe d'une firme qui n'est pas « *innovation oriented* » ou « *innovation seeking* ». Par ailleurs, une firme « *non-innovation oriented* » peut tout de même recourir à l'imitation des innovations brevetables d'autres firmes comme moyen de renforcer ses capacités de production. Dans ce cas, la brevetabilité freine l'émergence d'éventuelles capacités d'innovation acquises à travers l'imitation (*learning by imitating*) et donc une éventuelle incitation à l'innovation.

C'est le cas des laboratoires pharmaceutiques issus du Brésil ou de l'Inde, et qui ne sont pas à l'origine « *innovation oriented* », mais ont profité (et profitent encore dans la mesure du possible) de l'imitation des innovations des grandes firmes pharmaceutiques issues des pays développés pour la fabrication, entre autres, des trithérapies génériques à prix accessibles. Ceci a été réalisable en raison de la non brevetabilité des médicaments dans les PED jusqu'à récemment. Dans ce sens, ces pays ont pu réaliser une véritable industrialisation pharmaceutique via la copie leur permettant de développer leurs capacités de production et d'innovation et de se construire des compétences dans le domaine⁶⁶. L'entrée en vigueur des accords ADPIC, restreint, toutefois, le nombre des molécules cibles pour les laboratoires génériqueurs.

Notons que l'incitation à l'innovation d'une firme « *innovation oriented* » dépend également de ses caractéristiques intrinsèques ainsi que de celles du marché et du secteur. Sur le premier plan, une firme « *innovation seeking* » est d'autant plus incitée à innover qu'elle dispose des capacités intrinsèques (inputs et throughputs) nécessaires à l'innovation, à défaut desquels la brevetabilité exerce un rôle non significatif, ou du moins secondaire comme incitation à l'innovation. Afin d'accéder aux ressources cognitives, informationnelles etc. nécessaires pour innover, l'imitation figure parmi les stratégies les plus envisageables pour les firmes à capacités d'innovation limitées. Dans ces conditions, la brevetabilité (qui inhibe l'imitation) peut se présenter tant comme un

⁶⁶ Nous revenons sur l'analyse du processus de construction des compétences pharmaceutiques dans certains PED dans le sixième chapitre de la thèse.

obstacle que comme un *stimulus* à l'innovation dans la mesure où elle génère un effet direct négatif sur l'innovation via l'imitation et un éventuel effet positif indirect sur l'innovation via les coopérations de R&D, le rachat de brevet, etc.⁶⁷.

Un modèle théorique élaboré par **Van Dijk (1994)** analyse l'impact de la brevetabilité sur l'incitation à la R&D. Le niveau de dépenses en R&D est donc endogénéisé. En d'autres termes, la décision d s'engager dans le développement d'une innovation est déterminée en fonction des gains nets attendus de l'innovation. En supposant que le surplus généré est une fonction croissante des dépenses de R&D, la fonction des coûts de l'innovation se présente comme suit : $c(v) = \alpha.v^2$; où v représente le niveau d'innovation et se situe entre 0 et une valeur v^+ qui désigne le taux le plus haut possible d'innovation $0 \leq v \leq v^+$. Ainsi, la fonction du profit net s'écrit comme : $\pi(v; p^*) = (v^2/2t) - \alpha.v^2$.

Si les coûts inhérents à l'innovation sont relativement très élevés : $\alpha \geq (1/2t)$, alors l'entreprise ne sera encline à développer l'innovation. Tandis que si les coûts inhérents à l'innovation sont relativement bas : $\alpha \leq (1/2t)$, alors l'entreprise a intérêt à développer l'innovation. Ce profit est d'autant plus censé d'augmenter que le monopole généré par le brevet permet d'amortir les dépenses effectuées en R&D. Ainsi, ce modèle théorique confirme la nécessité du renforcement des brevets.

Sur le deuxième plan, l'incitation à l'innovation dépend également de l'utilité commerciale (demande) et de la réalisabilité technique (offre) d'une invention. Dans ce sens, l'investissement en innovation peut être en réponse à un besoin exprimé par le marché (*demand pull*) comme à un progrès technique rendant possible la conception et/ou l'applicabilité industrielle d'une idée ou d'une connaissance (*technology push*). Les firmes sont d'autant plus enclines à innover que l'innovation est à la fois *demand pull* et *technology push* (encadré 2.4).

Encadré 2.4

« On peut expliquer la naissance du Viagra (1998) par le niveau scientifique et technique atteint dans le domaine pharmaceutique par l'entreprise qui est à

⁶⁷ Cet effet relève plutôt de la dynamique de l'innovation i.e. via les transferts de technologie et qui sera étudiée dans le paragraphe suivant.

l'origine (Pfizer), par la capacité à saisir des opportunités des inventeurs (Peter Ellis et Nick Terret) qui ont remarqué l'effet provoqué par un traitement » développé à l'origine comme un antihypertenseur et un vasodilatateur, « mais on peut, aussi souligner l'importance de la demande sociale du fait du vieillissement de la population ; cette demande étant de plus très solvable (3 millions de prescription en 3 mois et les ventes fin 2002 s'élevaient à 58 milliards de dollars, d'après le magazine Forbes, décembre 23, 2002) ».

Source : Laperche (2004, p.75).

A titre d'illustration, si le besoin de lutter contre certaines maladies ayant fait des ravages jusqu'au XX^{ème} siècle, telles que la tuberculose ou la rage, a contribué dans l'essor de traitements et vaccins contre ces maladies (*demand pull*), le développement des nouvelles sciences, comme le génie génétique, a également contribué dans l'essor, depuis les années 1980, des biotechnologies pharmaceutiques (*technology push*).

Compte tenu de ces éléments, la brevetabilité constitue un, mais non pas l'unique, facteur d'incitation à l'innovation. « *Dans une économie fondée sur le profit, les brevets sont nécessaires pour inciter l'investissement et l'innovation, mais ils ne sont pas suffisants* » (**Laperche, 2004, p.75**). C'est ce qui a été affirmé théoriquement (Adam Smith et Schumpeter) et confirmé empiriquement. Par exemple, pour le cas des Etats-Unis, **Gallini (2002)** démontre que les performances de l'économie américaine en termes d'innovation dans le XX^{ème} siècle n'est pas tributaire de l'unique incitation procurée par brevetabilité, mais également de la contribution d'autres facteurs tels que l'évolution technologique.

Impact *ex post* à l'innovation : utilité de la brevetabilité pour l'innovateur

Afin d'analyser l'impact des brevets sur l'innovation, **Nordhaus (1969)** a développé un modèle simplifié d'une invention unique à travers lequel il démontre que la brevetabilité implique des investissements plus importants en R&D. C'est sur la base de ce modèle que se sont développés de nombreux autres travaux incluant des facteurs additionnels qui influencent la relation, tels que les changements technologiques ; la relation est donc ambiguë.

En effet, l'utilité du brevet comme moyen de protection des inventions dépend également du potentiel et de la structure du marché de la technologie en question, plus particulièrement en termes de menace d'imitation. La menace d'imitation est considérée comme la conjonction des capacités d'imitation et du degré d'appropriation et de contrôle de l'inventeur sur sa technologie et qui peut être appréhendé au sens de la protection inhérente à la brevetabilité (Tableau 2.5)

Tableau 2.5 Impact des brevets sur l'innovation en fonction de la menace d'imitation

		Degré d'appropriation	
		Faible	Fort
Capacités d'imitation	Faibles	<p>2. Menace d'imitation modérée</p> <p><i>Impact ambigu (+/-)</i></p>	<p>1. Faible menace d'imitation</p> <p><i>Impact non significatif du brevet</i></p>
	Fortes	<p>4. Forte menace d'imitation</p> <p><i>Impact positif du brevet</i></p>	<p>3. Menace d'imitation modérée</p> <p><i>Impact ambigu (+/-)</i></p>

Source : auteure à partir de Smith (1999, p.155).

Bien entendu, plus la menace d'imitation est forte (case 4 du tableau), plus le besoin d'une protection (brevet) est important. *A contrario*, une menace d'imitation faible (case 1) confère à l'inventeur une sorte de protection « naturelle ». Ceci peut s'expliquer par des inventions difficilement reproductibles en raison des coûts très élevés e développement (tel est le cas des molécules pharmaceutiques issues des biotechnologies) et/ou d'un contenu scientifique et technique très poussé. Dans ces conditions, plus l'invention incorpore des connaissances de caractère tacite, plus la menace d'imitation est faible et plus, par voie de conséquence, le brevet devient superflu et est substitué par d'autres alternatives de protection, telles que le secret (Laperche, 2004, p.70).

Par ailleurs, dans les situations où aussi bien les capacités d'imitation (faible concurrence) que le degré d'appropriation (fortes externalités positives) sont faibles (case 2 du tableau ci-dessus), ou forts (case 3), la menace d'imitation se révèle modérée et l'impact des brevets demeure ainsi ambigu.

Comme nous l'avons déjà souligné à maintes reprises, l'industrie pharmaceutique, en l'occurrence basée sur la synthèse chimique, est une industrie à fortes externalités positives ; la menace d'imitation y est très élevée. Ceci apparaît dans l'aisance avec laquelle des pays émergents comme l'Inde, le Brésil ou l'Afrique du Sud, ont réussi à dupliquer (via la rétro-synthèse) des molécules innovantes des *Big Pharma* à des prix largement plus compétitifs, par exemple dans le domaine des traitements antirétroviraux⁶⁸ (antisida) alors que l'imitation dans d'autres domaines, tels que l'aérospatial, demeurent clairement en dehors de la portée des PED.

Dans ces conditions, le brevet semble jouer un rôle crucial dans la protection des inventions pharmaceutiques (Cohen et al., 2000). A travers une enquête effectuée en 2003, la Commission Fédérale du Commerce des Etats-Unis prévoit le déclin de 60% des innovations pharmaceutiques en l'absence de brevetabilité des médicaments (Pénin, 2005).

Par ailleurs, si ces réflexions permettent de donner des éclaircissements théoriques de l'ambiguïté qui caractérise la relation entre la brevetabilité et l'innovation, elles demeurent nuancées par d'autres facteurs liés, cette fois-ci, aux caractéristiques du brevet même, notamment le potentiel et l'efficacité de la protection qu'il génère.

2.2.1.1.2- Critiques adressées au brevet et impact sur l'innovation endogène

Une méthode d'analyser l'impact de la brevetabilité sur l'innovation revient à lier les performances d'innovation d'une firme (une industrie ou un pays) avec l'ampleur de son portefeuille de brevets (déposés, octroyés). Dans ce sens, les firmes les plus innovantes sont censées être celles détentrices d'un plus grand nombre de brevets. Or, la pertinence de cette méthode est nuancée, dans la mesure où le dépôt croissant de brevets

⁶⁸ Dans le début des années 2000, un traitement par trithérapies princeps coûtait environ 11.000 dollars alors que les versions génériques brésiliennes et indiennes sont disponibles sur le marché respectivement à 800 et 140 dollars (Coriat, 2008).

n'est pas toujours synonyme à des performances d'innovation plus importantes. En effet, la littérature économique révèle que le dépôt excessif de brevets dévoile souvent des objectifs stratégiques (extension du monopole) qui ont, parfois, pour objet de combler les imperfections de la protection générée par le brevet.

Dans ces conditions, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation est tributaire de la vocation (industrielle ou concurrentielle) du brevet pour la firme. Selon le cas, quand le brevet devient un objectif en soi, la brevetabilité se révèle une source d'incitation à l'innovation et l'on assiste à une « course au brevet ». Mais lorsqu'il est utilisé comme une arme offensive afin d'établir des barrières à l'entrée et de hisser celles affaiblies, le brevet est susceptible de freiner le rythme de l'innovation, et ce, d'autant plus dans les secteurs où l'innovation est par nature cumulative, tels que l'industrie pharmaceutique.

Dépôt excessif de brevets : une stratégie concurrentielle offensive ou un moyen de gestion d'actifs ?

Outre la protection de ses innovations, apparaissent des motifs d'ordre stratégique qui incitent la firme au dépôt excessif de brevets (**Tirole et Guesnerie, 1985**). Ces motifs peuvent être classés en motifs en relation avec la gestion d'actifs et motifs liés aux comportements concurrentiels de la firme (**Le Bas, 2002**). En effet, l'accroissement du nombre de dépôt de brevets, le renouvellement des brevets déjà déposés, l'extension de la protection vers d'autres pays et la concession de licences, constituent autant de facteurs qui consolident le capital immatériel, et donc de la valeur globale de l'entreprise.

En outre, les entreprises cotées peuvent exploiter les brevets pour comptabiliser leurs actifs immatériels, ainsi que pour divulguer des informations en mesure de fortifier leur place sur le marché (**Chrétien et al., 2001**). En outre, le dépôt excessif de brevets peut exprimer un comportement stratégique concurrentiel de la firme qui revient à construire un « arsenal » de brevets permettant lui permettant de poursuivre en justice toute tentative d'imitation, d'avoir une position dominante en cas de conflits juridiques et donc de préserver sa domination du marché.

A titre d'exemple, dans le cadre d'une législation permissive⁶⁹, les grandes firmes pharmaceutiques procèdent à des dépôts de brevets auxiliaires sur le médicament dont le brevet principal est expiré. L'échelonnement dans le temps de ces dépôts doit être calculé avec précision afin d'atteindre une période d'exclusivité maximale. **Gilbert et Newberry (1982)** les appellent des *brevets préemptifs*. N'étant parfois pas exploités, ces brevets se transforment en *brevets dormants* (**Weeds, 1999**) ; ils sont utilisés par leur titulaire plus pour bloquer l'innovation des concurrents que pour protéger ses propres innovations. C'est dans cette perspective que le laboratoire *GSK* a déposé quatre nouveaux brevets en 2000 sur l'*Augmentin*, deux ans avant l'expiration de son brevet de base (**Grandfils et al., 2004**). Il en est de même pour *Sanofi-Aventis* qui a déposé 120 brevets sur un seul médicament, le *Lovenox*.

Par ailleurs, un nombre plus important de brevets ne garantit pas toujours une protection optimale de l'invention étant donnée l'imperfection du brevet comme moyen de contrecarrer l'imitation et ce tant pour des raisons de son coût que de ses caractéristiques intrinsèques.

Le brevet : un droit de propriété coûteux

La protection du brevet n'est effective que lorsque le détenteur du brevet est capable de détecter les éventuelles infractions de son brevet et de réussir les actions en justice. Or, les coûts élevés inhérents au règlement des différends liés aux brevets sont parfois supérieurs aux bénéfices tirés de la protection du brevet⁷⁰. Conjointement aux coûts élevés de dépôts et de maintien du brevet, ceci relativise l'utilité du recours aux actions en justice, du moins les limitent aux firmes financièrement puissantes, et explique que de nombreux brevets ne sont pas renouvelés et/ou appliqués (*enforced*) (**Choi, 1998 ; Crampes et Langinier, 2002 ; Benlakhdar et Foucault, 2004 ; Lévêque et Ménière,**

⁶⁹ Dans certaines législations, le détenteur du brevet est tenu d'exercer le droit (application industrielle de l'invention), à défaut le brevet est invalidé.

⁷⁰ Le règlement des différends liés aux brevets entraîne des coûts très lourds, notamment aux Etats-Unis qui adoptent un système de contentieux, alors que l'Europe et le Japon optent pour les procédures d'opposition jugées relativement moins onéreuses (**Moschini, 2001**). Les procédures d'opposition désignent « *la possibilité pour une tierce partie de contester une demande de brevet* » et qui doit être présentée dans un délai relativement court avant la publication de l'autorisation du brevet (ce délai est de 9 mois en Europe) (**Benlakhdar et Foucault, 2004**).

2006), ce qui se traduit par une *durée de vie effective* du brevet inférieure à sa *durée de vie légale*⁷¹ (Van Dijk, 1994).

Les coûts du dépôt et du maintien d'un brevet jusqu'à 20 ans sont estimés à environ 225.000\$ en Europe (Benlakhdar et Foucault, 2004). Une étude plus approfondie, menée par Deberdt (2005) au profit de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) en Etats-Unis, évalue le coût complet d'obtention d'un brevet européen. Ce coût se définit comme l'ensemble des dépenses mobilisées par le déposant en vue d'obtenir le brevet dans les pays où il tient à protéger son innovation. En revanche, le coût d'obtention du brevet européen n'est pas le même pour tous les déposants. Il varie fortement selon plusieurs facteurs, en l'occurrence le domaine technologique, la complexité de la demande, sa longueur, le nombre de pays visés par le brevet, la voie suivie pour le dépôt, ... etc. On distingue deux types de demandes de brevet européen : la demande euro-PCT et la demande euro-directe. A l'opposition de la demande euro-PCT, qui est une demande de brevet internationale selon la procédure gérée par l'OMPI et contenant une désignation européenne, la demande euro-directe entre directement à l'OEB sans passer par la voie PCT (OPI, 2007).

Imperfection de la protection générée par le brevet : la persistance du contournement

Parmi les fondements de la brevetabilité est que le brevet permet à son titulaire de rentabiliser ses investissements importants en R&D. Ce propos est par contre nuancé. Premièrement, parce que la protection générée par le brevet contre l'imitation est imparfaite (Maskus, 2004). Deuxièmement, parce que les bénéfices inhérents au monopole du brevet ne sont en général qu'une fraction des dépenses effectuées (Jaffe et al., 2004). Ceci est d'autant plus possible que l'innovation s'avère commercialement non (ou non plus) utile (Tirole et Guesnerie, 1985) et/ou qu'elle est substituables par d'autres produits (Van Dijk, 1994).

L'imperfection du brevet provient de sa vocation même en tant que moyen combinant protection et diffusion de la connaissance. C'est dans cet objectif que le brevet est par

⁷¹ Ceci n'est pas pourtant pas le cas pour l'industrie pharmaceutique, où, nous le rappelons, la durée de vie effective du brevet coïncide en général avec sa durée de vie légale, et elle est voire même prolongée par des CCP. Ceci s'explique par l'écart de temps entre le dépôt du brevet sur une molécule et la mise sur le marché du médicament correspondant.

définition limitée dans le temps, dans le contenu et dans l'espace (*cf.* chapitre premier). Ainsi, où une firme imitatrice est en mesure de concurrencer l'inventeur en inventant « *behind* » (après l'expiration), « *aside* » (en relation avec l'étendue) ou « *above* » (en relation avec la hauteur) le brevet (**Van Dijk, 1994**).

En effet, la concurrence s'intensifie davantage après l'expiration du brevet. Le cas de l'industrie pharmaceutique en est révélateur avec l'entrée sur le marché de médicaments génériques à qualité équivalente mais plus compétitifs en termes de prix ce qui se traduit par des pertes importantes en termes de chiffre d'affaires pour les grandes firmes pharmaceutiques d'origine⁷². Si les revenus réalisés durant la durée de vie du brevet ne permettent pas de recouvrir les dépenses effectuées pour développer l'invention (durée de vie non suffisamment longue), alors l'innovation s'avère non rentable et la brevetabilité ne constitue donc pas une incitation pertinente au développement d'innovations futures.

En effet, des entrées ultérieures peuvent aussi avoir un impact sur l'efficacité d'une politique qui prolonge la durée de vie du brevet. L'extension de la longueur du brevet (durée de vie) est susceptible d'accroître l'incitation d'un entrant potentiel à introduire une imitation durant la période de validité du brevet et peut ne pas accroître autant la valeur du brevet ou l'incitation à la recherche, ce qui a donc un effet plutôt positif sur l'incitation à l'innovation (**Gallini, 1992**).

De même, **Benoît (1985)** montre qu'une réduction des coûts et/ou du taux d'échec de l'innovation ou de l'imitation, accroît la probabilité d'entrée pressée d'imitateurs. Même si les inventions peuvent être copiées seulement après l'expiration de leurs brevets, les incitations à l'innovation peuvent décroître avec l'accroissement de la durée de vie du brevet. En particulier, si l'inventeur est capable de développer des améliorations au fil du temps, alors la relation entre le taux d'innovation et la longueur du brevet retracerait la forme d'un U inversé (**Horwitz et Lai, 1996**).

Un accroissement de la durée de vie du brevet incite la firme à développer des inventions plus larges mais moins fréquentes. Pour des brevets longs, l'effet fréquence domine l'effet taille en ce sens que la décroissance du taux d'innovation va de pair avec

⁷² Annexe -2.3- expiration des brevets et importance de la concurrence des génériques.

la croissance de la durée de vie du brevet. Ce résultat i.e. le fait que des extensions de la durée de vie du brevet pourraient réduire l'incitation globale à la R&D, peut aussi être valable si des chercheurs ultérieurs (autres que le pionnier) sont capables de développer ces formes technologies améliorées brevetables (**Koo et Wright, 2001**).

Dans le cadre d'innovations cumulatives i.e. des innovations sous forme d'améliorations continues à partir d'inventions pionnières (**Merges et Nelson, 1990 ; Scotchmer, 1991**). Lorsque l'application du brevet est renforcée (enforcement), une firme est en position dominante contre un inventeur imitateur qui enfreint son brevet mais en même temps il est en position dominée contre l'inventeur dont il a enfreint le brevet (**O'Donoghue et al., 1998**). Si le brevet est suffisamment large pour que des générations futures puissent enfreindre les générations antérieures d'une innovation, alors le renforcement des droits de brevet se présente tant comme un moteur que comme un frein à l'innovation.

En effet, dans le cadre d'une innovation cumulative et d'un système de brevet très restrictifs, si un détenteur de brevet est capable de contrecarrer des générations futures de son invention ceci suppose que son invention ne découle pas d'inventions antérieures, sinon son invention n'aurait pas eu la possibilité d'être développée. Dans cette situation la relation entre le brevet et l'incitation à l'innovation est ambiguë étant donné que la brevetabilité exerce, ainsi à la fois un effet positif sur l'incitation à l'innovation de deuxième génération (le brevet diffuse plus qu'il ne protège) et effet négatif sur l'incitation à l'innovation de première génération.

Ainsi, toujours est-il que la problématique centrale liée à la brevetabilité s'agit d'établir une juste-balance entre deux objectifs paradoxaux que sont la protection de la propriété intellectuelle et la diffusion de la connaissance dans l'économie. De nombreux travaux ont été élaborés sur cette question et qui s'articulent autour de la détermination des dimensions optimales du brevet (**Nordhaus, 1969 ; Klemperer, 1990 ; Scotchmer, 1991**).

L'imperfection du brevet explique le recours à des outils alternatifs, le plus souvent complémentaires, tels que le secret ou les contrats avec les concurrents (**Lévêque et Ménière, 2006**).

La course au brevet : des coûts irrécupérables pour les firmes évincées de la course

Le monopole généré par le brevet ne permet pas de “chasser” la concurrence (**Le Bas, 2002**). Les modèles de « *la Course au brevet* », ou « *patent race* » montrent que celle-ci est transférée et intensifiée « *en amont* » du dépôt de brevet.

La majorité des études menées sur la même question ne prennent en considération que la firme qui a décroché le brevet. En effet, ce n'est que dans ce cas que la firme arrive à amortir ses dépenses de R&D, alors que pour les autres firmes qui ont dépensé également des fonds énormes dans des projets similaires mais qui n'ont pas été les premières à déposer le brevet, ces dépenses représentent des coûts irrécouvrables et peuvent avoir deux effets contradictoires sur leur prédisposition à s'engager dans de futurs projets de recherche. Dans le premier cas, les firmes ayant perdu la course pourraient être découragées à investir davantage dans la R&D. Dans le second cas, elles pourraient plutôt être plus encline non seulement à innover, mais surtout à être les premières à déposer et donc à décrocher le brevet. Certes, la prédominance de l'un de ces deux effets sur l'autre dépend de plusieurs facteurs en l'occurrence, ses ressources financières, son degré d'aversion au risque, la saturation et les opportunités de l'industrie, etc.

De façon plus générale, le raisonnement au niveau de l'industrie dans sa globalité révèle une perte sociale, dans la mesure où des dépenses exorbitantes ont été vouées simultanément par deux ou plusieurs firmes pour déboucher sur une même information. C'est dans ce contexte que **Reinganum (1989)** met en évidence les effets négatifs des R&D duplicatives inhérente aux courses au brevet. Ceci est encore plus remarquable dans le secteur pharmaceutique où les coûts les plus exorbitants sont plutôt dans les premières phases du développement du produit, i.e. pendant la R&D.

Brevetabilité : un effet négatif sur l'innovation cumulative

Dans un prolongement du modèle de **Nordhaus (1969)**, des modèles modernes admettent que l'innovation est un processus cumulatif qui se construit à partir des inventions et découvertes antérieures. Plus généralement, ces modèles reconnaissent que les décisions des chercheurs de seconde génération ainsi que des chercheurs pionniers (ou de première génération) sont influencées par les réformes du système de brevet.

L'inclusion de ces facteurs dans le modèle de base est en mesure de bouleverser ses prévisions (ses résultats).

L'efficacité du brevet à assurer le compromis entre incitation à l'innovation et diffusion de la connaissance dépendent de l'efficacité *ex ante* (incitation à la R&D) et de celle *ex post* (diffusion –de– et accès à la connaissance) du pouvoir incitatif du brevet (**Tirole et Guesnerie, 1985, p.845**). Un brevet qui génère un effet de diffusion excessivement supérieur à un effet de protection induit le découragement de la R&D et donc de l'innovation de « *première génération* ». *A contrario*, dans le cadre d'un système de brevet rigide, la brevetabilité est susceptible d'évincer l'effet de diffusion à l'échelle de l'économie et freine donc la R&D et l'innovation de « *seconde génération* » i.e. l'innovation basée sur des innovations antérieures (**Merges et Nelson, 1990 ; Scotchmer, 1991 ; Gallini, 2002**). Dans ce cas, et contrairement aux arguments fondateurs des brevets, la brevetabilité est de nature à freiner plutôt que d'accélérer le rythme global de l'innovation.

Ce sont des « *inefficacités dues à la rétention ex post du savoir induite par le dépôt du brevet qui limite plus qu'il n'est souhaitable la diffusion des progrès dus à l'innovation* » (**Tirole et Guesnerie, 1985, p.845**). Le compromis entre protection et diffusion, et qui constitue un fondement de la légitimité de la brevetabilité, semble alors plus difficile à réaliser dans certains secteurs où l'innovation est par nature, cumulative tels que l'industrie pharmaceutique et l'industrie biotechnologiques⁷³.

Mais, même si l'impact positif de la brevetabilité sur l'innovation endogène est relativisé, a légitimité n'est pas remise en cause dans la mesure où, le brevet est censé inciter à la divulgation de la connaissance et donc à la promotion des transferts de technologie. Cette idée va de pair avec la réflexion de Schumpeter à travers laquelle il soutient les retombées positives des pratiques monopolistiques sur l'innovation à long terme en ce sens que ces pratiques (entre autres la brevetabilité) engendrent un effet d'évincement à court terme mais qui est contrebalancé par un effet moteur à long terme. Ceci est d'autant plus réalisable que le brevet facilite l'essor d'un marché de la technologie (**Gallini, 2002, p.132**). *Dans quelle mesure est-ce le cas ?*

⁷³ De même pour le secteur des logiciels (**Gallini, 2002**).

2.2.1.2- Brevetabilité et transferts de technologie : une efficience dynamique mitigée

Bien qu'elle soit présentée dans les accords ADPIC comme étant un vecteur de transferts de technologie (2.2.1.2.1), la littérature économique, appuyée par des travaux empiriques ciblés sur des secteurs particuliers, montre que brevetabilité génère un impact mitigé qui dépend non seulement des caractéristiques intrinsèques de la firme hôte, mais aussi du mode par lequel la technologie est véhiculée (2.2.1.2.2). D'un autre côté, certaines études montrent que réciproquement la brevetabilité influence à son tour l'arbitrage entre les différents modes de transferts de technologie (2.2.1.2.3).

2.2.1.2.1- La brevetabilité comme vecteur de transferts de technologie

Promouvoir les transferts de technologie constitue l'un des fondements théoriques de la brevetabilité, notamment de son extension dans les PED via les ADPIC. En tant que droit de propriété, le brevet peut faire l'objet de transactions commerciales, telles que la cession, la conclusion de contrat de licence, la vente, la transmission par voie successorale : « *Le titulaire d'un brevet aura aussi le droit de céder, ou de transmettre par voie successorale, le brevet et de conclure des contrats de licence* » (**ADPIC, Art.28, parag.2**). Ce sont à travers l'exclusivité octroyée par le brevet et ces transactions mêmes que la connaissance, l'information, l'invention, se transforme en bien commercialisable, créant ainsi un marché de la technologie et qui est en croissance exponentielle en améliorant la diffusion de l'innovation dans de nombreuses industries et en accroissant les profits des inventeurs (**Lévêque et Ménière, 2006 ; Lippoldt et Park, 2008**).

En effet, la théorie économique démontre qu'en l'absence de tels mécanismes d'appropriation, la connaissance, en tant que bien public, serait consommable par tous et à titre gratuit (*cf.* chapitre premier). C'est dans cette optique que de nombreux travaux théoriques (**Lévêque et Ménière, 2006**) consolidés par de non moins nombreuses études empiriques démontrent que la brevetabilité est une condition importante pour la réalisation et l'accélération des transferts de technologie (**Lippoldt et Park, 2008**). Ces transferts résultent en une diffusion de la connaissance, susceptible d'accroître l'incitation les capacités d'innovation des firmes et pays hôtes. D'un autre côté, les

revenus qui découlent des transactions commerciales sur le brevet (licence, vente) constituent une incitation et une source additionnelle de financement de futures innovations.

La dynamisation des transferts de technologie est soulignée comme l'un des principaux objectifs des accords ADPIC. C'est dans ce contexte que l'article 7 avance que « *la protection et le respect des droits de propriété intellectuelle devraient contribuer à la promotion de l'innovation technologique et au transfert et à la diffusion de la technologie, à l'avantage mutuel de ceux qui génèrent et de ceux qui utilisent des connaissances techniques et d'une manière propice au bien-être social et économique, et à assurer un équilibre de droits et d'obligations* » (ADPIC, Art.7). Afin d'assurer cet équilibre, les accords mettent en place des provisions qui inhibent les éventuelles pratiques abusives des détenteurs de brevet et qui sont de nature à limiter les transferts de technologie⁷⁴ (ADPIC, Art.8. parag.2 ; Art.40). La brevetabilité des inventions des pays développés membres (entreprises, institutions) doit créer des incitations à la transmission des technologies nouvelles qu'elles incorporent, particulièrement vers pays les moins avancés membres et ce, afin de leur permettre de construire une base technologique locale saine et viable (ADPIC, Art.66. parag.2).

Dans le cadre de la conférence ministérielle de Doha (2001), l'OMC prévoit des mesures qui ont pour objet de contrôler et de s'assurer la réalisation des dispositions des articles 7, 8.2 et 66.2 des ADPIC. Parmi ces mesures figurent l'obligation des Etats des pays développés membres de soumettre (avant la fin de l'année 2002) des rapports décrivant en détail la nature et le fonctionnement des incitations octroyées à leurs entreprises et institutions afin de se conformer aux dispositions des dits articles des ADPIC et faciliter et promouvoir les transferts de technologie vers les pays les moins avancés membres⁷⁵ (Déclaration de Doha, WT/MIN(01)/17, parag.11.2). « Ces

⁷⁴ ADPIC, Art.8. parag.2 : « *Des mesures appropriées, à condition qu'elles soient compatibles avec les dispositions du présent accord, pourront être nécessaires afin d'éviter l'usage abusif des droits de propriété intellectuelle par les détenteurs de droits ou le recours à des pratiques qui restreignent de manière déraisonnable le commerce ou sont préjudiciables au transfert international de technologie* ».

⁷⁵ « Réaffirmant que les dispositions de l'article 66:2 de l'Accord sur les ADPIC sont impératives, il est convenu que le Conseil des ADPIC mettra en place un mécanisme visant à assurer la surveillance et la pleine mise en œuvre des obligations en question. À cette fin, les pays développés Membres présenteront avant la fin de 2002 des rapports détaillés sur le fonctionnement dans la pratique des incitations offertes à leurs entreprises pour le transfert de technologie, conformément à leurs engagements au titre de l'article 66:2 ».

communications seront examinées par le Conseil des ADPIC et les membres actualiseront les renseignements chaque année ».

Ainsi, en vertu des accords ADPIC, la brevetabilité est censée réaliser l'équilibre entre l'intérêt social (en termes de dissémination de la connaissance et de la technologie) et les intérêts privés (en termes de protection et de rentabilisation des innovations). En revanche, dans les faits, l'impact de la brevetabilité sur les transferts de technologie semblent nuancés, étant donné qu'il dépend des caractéristiques intrinsèques de la firme hôte (capacités d'absorption) (**Forero-Pineda, 2006**) et de son secteur d'activité ainsi que de la nature du mode de transfert (**Moschini, 2005**).

2.2.1.2.2- Impact mitigé de la brevetabilité sur les transferts de technologie

Pour élucider l'impact de la brevetabilité sur les transferts de technologie, il est impératif de distinguer l'analyse selon les différents modes à travers lesquels la technologie est véhiculée.

i) Transferts de technologie via la mobilité du personnel : brevet versus secret

Les ressources humaines, nous le rappelons, constituent la composante qui incorpore la connaissance, la technologie, le savoir, le savoir-faire d'une firme et qui véhicule (reçoit et émet) les flux d'informations scientifiques et techniques et de marché sortants et entrants. La firme s'expose au risque de divulgation de la connaissance ou d'inventions confidentielles de façon informelle (échanges informels avec des employés de firmes concurrentes) ou formelle (à travers la mobilité de son personnel dans des firmes concurrentes). La brevetabilité permet de neutraliser ce risque étant donné que même en cas d'accès à des inventions confidentielles de la firme, il demeure illégal pour les entreprises concurrentes de les exploiter.

Le secret est aussi un droit de propriété industrielle très utilisé pour la protection des inventions et des procédés. En effet, une étude menée auprès des firmes manufacturières américaines montre que le secret et le délai d'exécution sont privilégiés aux brevets pour protéger les innovations de produits et de procédés (**Lévêque et Ménière, 2006**). Ainsi, la problématique est d'estimer la protection

additionnelle que le système de brevet offre i.e. la baisse éventuelle des investissements en R&D en l'absence de brevetabilité. Les critiques apportées au secret apparaissent en termes de difficulté de sa gestion dans un contexte de forte mobilité de personnel (cf. les suppressions d'emplois dans l'industrie pharmaceutique) ainsi qu'en termes de coût (fidélisation du personnel à travers des privilèges financiers). « *En somme, le secret est utilisé par l'industrie privée le plus souvent en complément d'autres outils de protection ou bien pour des inventions de procédés qui ne sortent pas des murs de l'usine et dont les clés scientifiques et techniques ne sont détenues que par une petite partie du personnel* » (**Laperche, 2005, p 112**).

ii) Impact des brevets sur les transferts de technologie via l'imitation

Lorsque les transferts de technologies se produisent via l'imitation, la brevetabilité implique un repli du rythme de l'innovation (**Lai, 1998 ; Maskus, 1998**). En effet, une invention brevetée n'est plus légalement imitable sous la condition que le brevet soit reconnu et valide dans le pays d'accueil. Ainsi, dans le cas de l'industrie pharmaceutique, de nombreux laboratoires issus de PED ont profité la non brevetabilité des médicaments dans leurs pays afin de copier (reverse engineering) des molécules nouvelles produites par des laboratoires pharmaceutiques innovants. Si l'introduction des accords ADPIC et la reconnaissance des brevets pharmaceutiques qui en découle dans ces pays, ne réduit pas, voire accélère leur accès aux molécules brevetées, elle interdit, toutefois, leur exploitation pour des finalités industrielles et/ou commerciales. En alternative, les laboratoires peuvent conclure des contrats de licence avec les détenteurs des brevets, et qui engendrent des coûts additionnels.

iii) Impact des brevets sur les transferts de technologie via les IDE et le commerce international

Les études empiriques montrent que le potentiel de protection des brevets est positivement corrélé avec les importations et les flux entrants d'IDE (**Maskus, 1998 ; 2004 ; Fosfuri, 2000 ; Saggi, 2000 ; Lippoldt et Park, 2003 ; 2008**). En effet, la brevetabilité dans le pays d'accueil est de nature à créer un climat de

sécurité pour les investisseurs étrangers (**Fosfuri, 2000**), lequel constitue un facteur déterminant pour que la diffusion des technologies soit possible (**Maskus, 1998 ; Saggi, 2000**) étant donné la réduction du risque d'imitation (**Contractor, 1991 ; Mansfield, 1986 ; Branstetter et al., 2006 ; Nunnenkamp et Spatz, 2004 ; Lippoldt et Park, 2008**).

A travers une estimation d'un modèle sur des données de panel sur un échantillon de pays développés et en développement, **Lippoldt et Park (2008)** analysent l'impact du potentiel de protection des brevets sur les importations et les flux entrants d'IDE dans différents secteurs d'activité. Leurs résultats montrent que des niveaux plus élevés de protection de brevet ont un impact significativement positif non seulement sur les IDE et les importations de produits intensifs en technologie (*cf.* le secteur pharmaceutique, chimique, équipement de télécommunication), mais également sur les capacités d'innovation locales (mesurée par les investissements locaux en R&D) (**Naghavi, 2007**).

De façon plus générale, la littérature économique souligne la complexité de la relation entre la brevetabilité et les transferts de technologie à travers les Ide et le commerce international. Dans ce sens, le renforcement de la protection des brevets semble générer des impacts théoriques opposés : un « *expansion market effect* » et un « *market power effect* » (**Maskus et Penubarti, 1995 ; Smith, 1999 ; 2001**) et qui peuvent avoir lieu aussi dans d'autres modes de transferts de technologie que les IDE et le commerce international (**Lippoldt et Park, 2008**). Ainsi, si l'on suppose qu'une firme issue d'un pays X exporte un médicament brevetable dans un pays Y où la brevetabilité des médicaments n'est pas reconnue. Lorsque le pays Y reconnaît la brevetabilité des médicaments (renforce son système de brevet), d'une part, se produit une expansion du marché de la firme exportatrice (*expansion market effect*) expliqué par le retrait des firmes locales imitatrices dans le pays Y. D'autre part, l'extension de la brevetabilité aux médicaments dans le pays Y accroît le pouvoir de marché de la firme (« *market power effect* »), réduisant l'élasticité de la demande locale. Dans le cas général, des études empiriques montrent que la domination d'un de ces deux effets opposés sur l'autre dépend des capacités d'imitation locales (**Smith, 1999 ; Lippoldt et Park, 2003 ; 2008**). Ainsi, sur les marchés fortement concurrentiels et à forts potentiels d'imitation, c'est un effet d'expansion (*expansion*

market effect) qui tend à prédominer. *A contrario*, c'est l'effet de pouvoir de marché (*market power effect*) qui tend à prévaloir dans les pays à faible menace d'imitation.

iv) Impact des brevets sur les transferts de technologie via les licences

Les accords de licence permettent d'économiser les coûts de duplication de la R&D (**Gambardella, 2002**). En effet, afin d'accéder à une technologie, une firme peut la dupliquer (l'imiter) ou l'acheter. Dans le cas où cette technologie est brevetée, l'unique moyen légal d'y accéder est via l'achat des droits d'exploitation i.e. d'une licence. Cette opération est profitable à l'acheteur de la licence lorsque le prix est inférieur au coût de duplication de la technologie en question. Dans ce sens, l'acheteur et le vendeur de la licence sont réciproquement bénéficiaires ainsi que l'économie dans sa globalité ; étant donné que les profits inhérents à la cession de licence constituent une incitation à l'innovation. Dans ce sens, le transfert de technologie est d'autant plus encouragé que la brevetabilité inhibe l'imitation par les entreprises domestiques (**Branstetter et al., 2003 ; Nicholson, 2000 ; Moschini, 2005**).

L'impact de la brevetabilité sur les transferts de technologie via les licences dépend dans une grande mesure de l'importance des accords licences dans l'activité de la firme ou de l'industrie (**Lévêque et Ménière, 2006**). Une étude empirique menée par **Anand et Khanna (2000)** montre que sur la période allant de 1990 à 1993, 80% des accords de licences sont conclus dans trois groupes d'industries, à savoir : l'industrie chimique et du médicament (46%), l'industrie du médicament (37%), l'industrie électrique et électronique (22%) et la machinerie industrielle (12%).

Ainsi, il apparaît que les transferts de technologie dans l'industrie pharmaceutique s'effectuent fréquemment via les licences. Au même titre que pour les IDE, la brevetabilité, en réduisant le risque d'imitation (**Merges, 1998, Arora et Merges, 2003**), est en mesure de favoriser les transferts de technologie via les licences (**Vonortas et Kim, 2004 ; Gambardella et al., 2006**). Celles-ci sont particulièrement profitables pour les PME qui disposent souvent de capacités d'innovation internes (en particulier financières) limitées les empêchant de mettre sur le marché des inventions développées en interne ceci explique que 26% des

inventions brevetées par des PME européennes sont cédées via des contrats de licence contre 9% seulement pour les grandes firmes (**Lévêque et Ménière, 2006**).

v) Impact des brevets sur les transferts de technologie via les coopérations

Les coopérations de recherche se traduisent par de forts transferts de technologie. En l'absence de protection par brevet, il est nécessaire d'assurer un climat de confiance réciproque entre les entreprises partenaires, ce qui ne constitue pas une garantie fiable et officielle ; la technologie peut être diffusée par la firme partenaire et exploitée en dehors des termes du contrat de coopération. Dans ces conditions, les firmes seraient réticentes à transférer et partager leur technologie avec leurs partenaires. *A contrario*, la brevetabilité est en mesure d'inciter au partage et au transfert de technologie et donc à l'open innovation. Ceci se traduit souvent par une stratégie de constitution de « *patent pools* » et qui désigne une approche à travers laquelle deux ou plusieurs firmes acceptent de céder des licences croisées entre elles (**Laperche, 2007**).

2.2.1.2.3- Brevetabilité et arbitrage entre les modes de transferts de technologie

L'étude de l'impact de la brevetabilité sur les transferts de technologie révèle aussi son influence sur le choix du mode de transfert. Bien que les modèles qui affirment la relation complémentaire entre commerce et IDE avancent que les facteurs qui accroissent (diminuent) les exportations, accroissent (diminuent) parallèlement les licences et les ventes des filiales, les modèles qui affirment la substituabilité, estiment que les firmes procèdent à une délocalisation internationale, entre autres, pour contourner les barrières à l'exportation. Considérant que la non brevetabilité constitue une barrière à l'entrée (**Smith, 1999 ; Combe et Pfister, 2001 ; Guillochon et Kawecki, 2003**), la théorie présume que, pour pallier la faiblesse des brevets, les firmes peuvent choisir d'établir une filiale à l'étranger plutôt que d'exporter et ce dans l'objectif d'assurer une présence locale dissuasive aux imitateurs.

Mais, l'établissement d'une filiale et/ou la cession d'une licence à une entreprise dans un pays qui ne reconnaît pas la brevetabilité, constituent une stratégie risquée dans la mesure où elle se traduit par des transferts de technologie importants. Dans ces

conditions, le renforcement de la protection des brevets est susceptible de favoriser l'établissement de filiales à l'étranger aux dépens de l'exportation (**Ferrantino, 1993 ; Fink et Primo-Braga, 1998**). En revanche, lorsque l'IDE s'inscrit dans le cadre d'une stratégie d'inhibition à l'imitation, la brevetabilité est de nature à privilégier les exportations (**Combe et Pfister, 2001**).

Dans ce contexte, une étude par **Smith (2001)** vise à analyser la sensibilité de chaque mode (cession de licences, établissement de filiales, exportations), en fonction du potentiel de protection des brevets. Le renforcement des brevets n'affecte pas dans une même mesure les différents modes de transferts compte tenu des disparités du potentiel d'imitation : « *the means of imitation tend to differ across these forms of bilateral exchange* » (**Smith, 2001, p.412**).

En conséquence, les coûts et le risque d'imitation dépendent des avantages compétitifs de la firme (en particulier son avance technologique sur les concurrents), ce qui renvoie au paradigme éclectique⁷⁶ de **Dunning (1980 ; 1995)**. La technologie peut être localisée au sein de la firme et du pays d'origine (dans le cas de l'exportation) ou transférée en dehors de la firme (via les licences) et/ou en dehors du pays d'origine (à travers l'IDE et les licences internationales).

Ainsi, la sensibilité de chaque mode d'échange bilatéral vis-à-vis des brevets, dépend de la probabilité de diffusion des technologies de la firme aux imitateurs étrangers. En d'autres termes, l'impact des ADPIC sur le commerce et l'IDE varie selon que la technologie est transférée « *outside* » le pays et/ou la firme d'origine. En fait, ces constats expliquent, dans une grande mesure, le fait que les licences et l'IDE sont plus sensibles aux brevets que les exportations (Tableau 2.6).

⁷⁶ L'approche OLI ou « *Ownership - Location - Internalization* » connue également par le paradigme éclectique est une approche développée par **Dunning (1980 ; 1995)**. Les avantages de l'*ownership* réfèrent aux avantages compétitifs d'une firme qui envisage la multinationalisation via l'IDE. La firme est d'autant plus encline à établir un IDE que ses avantages compétitifs sont importants. Les avantages de la localisation désignent l'existence d'avantages naturels et/ou construits dans les pays potentiels de localisation et qui, conjointement aux avantages compétitifs de la firme, orientent son choix de la localisation de son IDE. Enfin, l'internalisation est la stratégie à travers laquelle les opérations qui ne peuvent être réalisées plus efficacement par des partenaires externes à l'entreprise, y sont internalisées. Dans ce sens, plus les bénéfices net de l'internalisation de la production ou la recherche au sein de la firme sont élevés, plus elle est encline à opter pour l'IDE plutôt que pour la cession de licence.

Tableau 2.6 Impact des brevets sur le mode de transferts de technologie

	Localisation dans le pays d'origine (i)		Internalisation au sein de la firme (ii)		Localisation/Internalisation (iii)		
	Inside	Outside	Inside	Outside	“Inside” pays / “Inside” firme	“Outside” pays / “Inside” firme	“Outside” pays / “Outside” firme
Exportations	faible	--	faible	--	faible/faible	--	--
Etablissement de filiales	--	élevé	faible	--	--	élevé/faible	--
Licence	--	élevé	--	élevé	--	--	élevé/élevé

Source : Smith, P. (2001), p.416.

Les cellules du tableau ci-dessus sont activées⁷⁷ lorsque la forme d'échange bilatéral (parmi les trois alternatives) découle des décisions, combinées et/ou séparées, d'internalisation et de localisation. Par exemple, la cellule qui illustre la décision combinée de localiser la production « *outside* » le pays d'origine et de l'internaliser « *inside* » la firme, n'est activée que pour les ventes des filiales. En fait, lorsqu'elles sont activées, les cellules du tableau précédent indiquent la probabilité que les technologies et les connaissances de la firme soient contrefaites et, donc signalent le degré de sensibilité de chaque mode d'échange bilatéral à la rigueur des brevets étrangers. Ainsi, lorsque le mode de service de la demande étrangère est l'exportation, le risque d'imitation est faible, par conséquent, la réaction vis-à-vis de l'extension de la brevetabilité dans les pays importateurs est aussi faible.

Dans ce contexte, la colonne (i) montre si la technologie est transférée en dehors du pays d'origine, c'est-à-dire si l'entrée aux marchés étrangers s'effectue à travers la multinationalisation ou la cession des licences, ou plutôt via l'exportation. En fait, on assiste à des avantages de localisation, lorsque la production à l'étranger s'avère plus profitable pour la firme, d'où, les avantages de localisation favorisent les licences et les

⁷⁷ Les cellules vides sont marquées par le symbole (--).

ventes des filiales plus que les exportations. Alternativement, l'imitation de la technologie par les entreprises des pays d'implantation, est comparée à un désavantage de coût, elle est alors de nature à dissuader la délocalisation vers ces pays. Dans ces conditions, le renforcement des brevets, qui accroît les coûts associés aux activités d'imitation et réduit le risque de diffusion des technologies, est prévu être plus significatif pour l'IDE que pour le commerce.

Ensuite, la colonne (ii) du tableau ci-dessus discerne la décision d'internalisation des connaissances au sein de la firme. En fait, l'internalisation des activités au sein de l'entreprise se révèle de rigueur lorsque la cession de licence se traduit par une probabilité élevée de perte d'avantage technologique. Ainsi, l'internalisation favorise l'exportation et l'IDE aux dépens des licences. Suite au renforcement des brevets, le besoin d'internaliser la connaissance au sein de la firme décroît⁷⁸. Dans ces conditions, les licences sont d'autant plus enclines à s'accroître que l'externalisation expose l'entreprise à un risque d'imitation élevé (**Lippoldt et Park, 2003**).

Finalement, dans la colonne (iii), le tableau précédent présente les trois combinaisons possibles des décisions de localisation et d'internalisation :

- La technologie est, à la fois, localisée « *inside* » le pays d'origine et internalisée « *inside* » l'entreprise : la firme procède à l'exportation ;
- La technologie est localisée « *outside* » le pays d'origine mais internalisée « *inside* » la firme : celle-ci opte pour l'établissement de filiales à l'étranger ;
- La technologie est, à la fois, localisée « *outside* » le pays d'origine et « *outside* » l'entreprise : c'est le cas où la firme opte pour des contrats de licences.

En résumé, les licences semblent plus sensibles à la brevetabilité que les exportations et l'établissement de filiales à l'étranger, dans la mesure où la cession de licences est associée au degré le plus faible de contrôle des technologies par la firme d'origine. Parallèlement, lorsque la délocalisation internationale de la technologie accroît le risque de son appropriation par les investisseurs étrangers, les ventes des filiales sont prévues répondre au renforcement des brevets, mais dans une moindre mesure que les licences.

⁷⁸ Des brevets forts imposent une sorte de pénalité aux firmes qui abandonnent le contrat de licence de façon unilatérale.

Finalement, les exportations sont supposées être les moins sensibles à l'application des ADPIC dans les PED, vu que la localisation de la technologie « *inside* » le pays et « *inside* » la firme d'origine, réduit le risque de son appropriation par les importateurs (Smith, 2001). Selon l'approche OLI, la menace d'imitation est plus élevée lorsque la technologie est transférée en dehors du pays d'origine. Toutefois, lorsqu'elle est transmise en dehors de la firme, la menace d'imitation dépend du différentiel des coûts relatifs à la résiliation du contrat de licence par rapport aux coûts de la mobilité du personnel des filiales.

Ainsi, dans la mesure où l'arbitrage entre exportation, licence et IDE, s'effectue en tenant en compte les risques inhérents à chaque stratégie, Smith (2001) montre empiriquement que des brevets renforcés exercent un impact positif (*expansion market effect*) sur les trois modes, plus précisément, une augmentation de 1% de l'indice des brevets, induit 0,55% d'accroissement dans les trois modes. Par ailleurs, l'affermissement de la protection des brevets confère un avantage de localisation qui accroît les licences et l'IDE, relativement aux exportations. Ainsi, un même accroissement de 1% de l'indice des brevets, implique une appréciation de 0,91% des licences et d'IDE par rapport aux flux d'exportations. De surcroît, le renforcement des brevets impliquent un effet d'internalisation qui favorise les licences relativement aux IDE. En effet, l'accroissement des licences est de 1,14% plus important que les IDE.

En résumé, il en ressort que la brevetabilité exerce un impact mitigé sur l'innovation endogène ainsi que sur l'innovation via les transferts de technologie. Ceci s'explique par le fait que son rôle n'est pas isolé, mais il constitue une composante de tout un éventail de facteurs qui influencent l'incitation (à) et le rythme de l'innovation d'une firme, d'une industrie, d'une économie.

Au niveau de la firme, tant les transferts de technologies, que ses capacités d'absorption, et donc ses potentialités d'innovation, ne dépendent pas de ses seules caractéristiques intrinsèques ou de l'incitation procurée par la brevetabilité. Ils dépendent en effet et, dans une grande mesure, de la qualité (de l'efficacité) du « système d'innovation » dans lequel elle s'inscrit. D'où, élucider l'ambiguïté de la relation entre la brevetabilité et l'innovation (en l'occurrence dans le secteur pharmaceutique), requiert l'adoption d'une approche systémique.

2.2.2-Pour une approche systémique de l'innovation : rôle nuancé de la brevetabilité ?

L'intégration de nouveaux facteurs déterminants de l'activité d'innovation, autres que ceux liés aux capacités intrinsèques de la firme, a conduit à la remise en cause du modèle linéaire de l'innovation. Celle-ci est dès lors perçue comme le résultat de la contribution de nombreux acteurs internes et externes à la firme et qui interagissent dans le cadre d'un système d'innovation (2.2.2.1). Cette nouvelle conception, qui indique l'émergence dans les années 1980 de la théorie systémique de l'innovation, soulève pourtant des questionnements en termes de définition des frontières du système d'innovation (2.2.2.2). Au fur et à mesure de l'avancement des recherches théoriques et empiriques sur le concept, la littérature économique s'enrichit et procure un cadre d'analyse relativement plus clair, non seulement sur les composantes (dont les brevets) du système d'innovation, mais également sur leur importance (de leur qualité) dans la définition de la trajectoire, du rythme et de l'efficacité de l'innovation dans une firme, une industrie ou une économie (2.2.2.3).

2.2.2.1- La théorie systémique de l'innovation : historique et définition

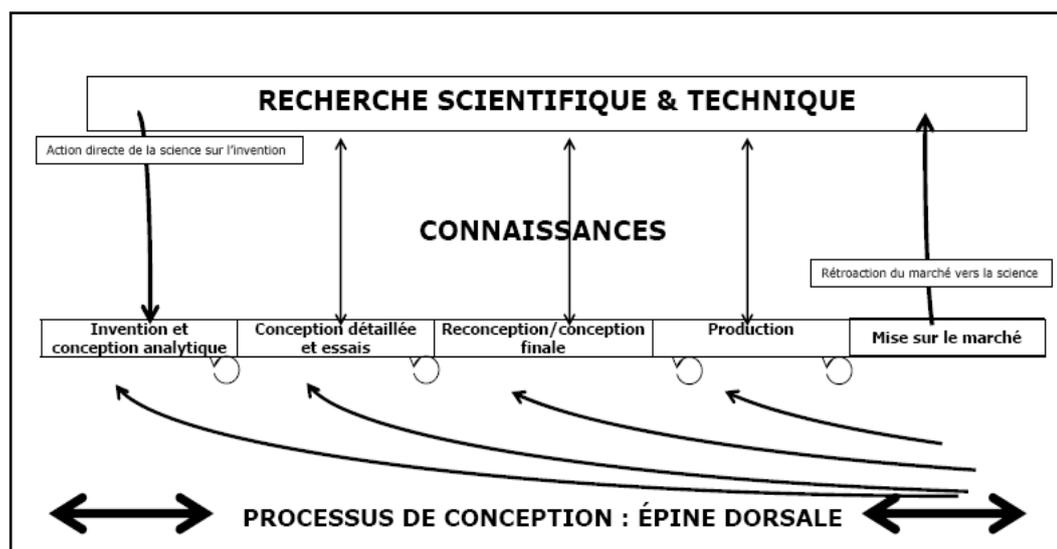
Avant de définir le système d'innovation et d'analyser ses composantes et ses implications pour l'innovation, il convient de présenter le soubassement théorique de l'approche systémique de l'innovation. L'expression « système d'innovation » a été introduite dans la littérature économique par **Lundvall (1985, p.55)** pour désigner les interactions entre les firmes et les institutions impliquées dans la production de la connaissance, plus précisément entre les producteurs (recherche fondamentale, universités) et les utilisateurs (recherche appliquée, industrie) de la connaissance.

Ainsi, les fondements théoriques du concept de système d'innovation reposent sur la nouvelle compréhension du processus de l'innovation dans les années 1980 et qui s'inspire dans une grande mesure des avancées des théories de l'apprentissage et des théories évolutionnistes. Contrairement à l'approche néoclassique qui suppose que l'innovation est un processus séquentiel et linéaire (**Owen-Smith et al., 2002**) à travers

lequel la recherche fondamentale est automatiquement transformée en technologies nouvelles qui sont à leur tour transformées en innovations, la nouvelle théorie de l'innovation avance que le processus de l'innovation est plutôt interactif en ce sens que chaque étape est reliée avec les phases précédentes par des feedbacks (Lundvall, 1985 ; 2002 ; Edquist, 1997).

Partant de l'idée que le changement technologique est un processus évolutionniste (Carlsson et Stankiewicz, 1991 ; Nelson et Rosenberg, 1993), l'approche des systèmes d'innovation apparaît donc compatible avec les théories évolutionnistes. Conjointement aux théories de l'apprentissage interactif, les théories évolutionnistes de l'innovation constituent le fondement théorique des systèmes d'innovation (Niosi et al., 1993; Edquist, 1997; Saviotti, 1997).

Graphique 2.10 Le modèle interactif de l'innovation



De même, l'innovation résulte de la contribution de nombreux acteurs internes et externes à l'organisation (la firme) au sein de laquelle s'accablent des processus d'apprentissage. Le fait que l'innovation se présente comme un processus cumulé et interactif signifie que la capacité d'innover dépendrait des relations et interactions qui existent entre les individus, les organisations et les institutions (Lundvall, 2002, p.43). En effet, l'innovation est le produit d'une combinaison de compétences diverses intervenant et induisant des rétroactions au niveau des différentes étapes du processus.

L'innovation n'est donc pas une activité isolée étant donné que ses acteurs (en l'occurrence les firmes) sont influencés par leurs clients, fournisseurs, la structure et l'évolution du marché, l'environnement économique et social dans lequel ils opèrent **(Kline et Rosenberg, 1986 ; Callon, 1991, Gibbons et al., 1994 ; Lundvall et Borrás, 1997 ; Etkowitz et Leydersdorff, 2000 ; Uzunidis, 2004 ; Cowan, 2005 ; Earl et Gault, 2006).**

En effet, « *la firme n'est pas isolée dans un espace à cloison ou dans une sorte de terra incognita où tout est à faire, tout est à découvrir, tout est à explorer, tout est à explorer, ... L'émergence de l'entreprise et son développement (son évolution) sont bien enracinés dans un système d'économies nationales, dont celles d'origine apporte les ingrédients nécessaires à la réalisation de combinaisons de ressources productives lui permettant d'innover* » **(Uzunidis, 2004, p.116)**. Dans ce sens, l'innovation est tributaire non seulement des caractéristiques et des capacités d'une firme « *innovation seeking* » mais également de ses liaisons et interactions avec tout un ensemble d'autres acteurs. C'est le contexte qui les englobe et au sein duquel se déroulent ces interactions qui est appelé « *système* ».

Le système d'innovation se définit donc comme “*the network of institutions in the public and private sectors whose activities and interactions initiate, import, modify and diffuse new technologies*” **(Freeman, 1995)**. Il représente donc un ensemble d'organisations qui, à travers leurs ressources et leurs activités, affectent le rythme et la trajectoire du processus de l'innovation **(Lundvall, 2002, p.44)**. Il inclut également les relations et les interactions entre ces organisations dans la mesure où un système se caractérise par sa spécialisation et son cadre institutionnel, mais aussi par ses connections avec son environnement.

Ainsi, un système d'innovation peut être présenté comme un ensemble d'acteurs et d'entités comme les entreprises, d'autres organisations et institutions qui interagissent en vue de la génération, l'utilisation et la diffusion de nouvelles connaissances dans le processus de production **(Fischer, 2000, p.200)**.

La diffusion de la technologie et de la connaissance au sein du système, les capacités d'absorption et d'innovation de la firme dépendent de la qualité du système d'innovation dans lequel elle s'intègre. Il s'agit ainsi d'une relation réciproque en ce

sens que la qualité du système d'innovation est fonction des capacités d'innovation des institutions qui le composent ainsi que de leurs interactions et en même temps, les capacités d'innovation des institutions dépendent de la qualité du système d'innovation dans lequel elles s'inscrivent.

C'est ainsi que le concept de système d'innovation ne désigne pas automatiquement un modèle réussi d'innovation i.e. que les institutions qui le constituent sont naturellement homogènes et cohérentes. En effet, les institutions de production et de consommation de la connaissance sont confrontées à des changements technologiques, réglementaires, économiques, politiques, intérieurs et extérieurs qui influencent l'efficacité de leur fonctionnement et le potentiel et la nature de leurs interactions.

Dans un contexte évolutionniste, l'efficacité d'un système d'innovation peut alors s'affaiblir, voire à en devenir obsolète. Le système japonais en constitue un exemple (**Lundvall, 2002**). L'innovation est un processus économique et social qui dépend des interactions des acteurs du système non seulement avec leur environnement (politique, réglementaire, économique, etc.) mais aussi les uns avec les autres (**Asheim et Isaksen, 2002**). Ce sont ces interactions qui influencent positivement ou négativement les conditions de la réalisabilité et de l'évolution de la création, de l'utilisation et de la diffusion de la connaissance et donc des innovations.

Jusqu'au milieu des années 1980, le concept de système d'innovation était inconnu, le développement qu'il a assuré depuis son émergence est phénoménal comme l'indique la multiplication des travaux scientifiques et académiques portant sur ce concept estimés à environ 33.000 références (**Lundvall, 2011**). La nouveauté relative de l'approche systémique est associée à certaines ambiguïtés conceptuelles (**Edquist, 1997**) relatives en particulier à la définition des frontières du système d'innovation.

2.2.2.2- Les frontières du système d'innovation

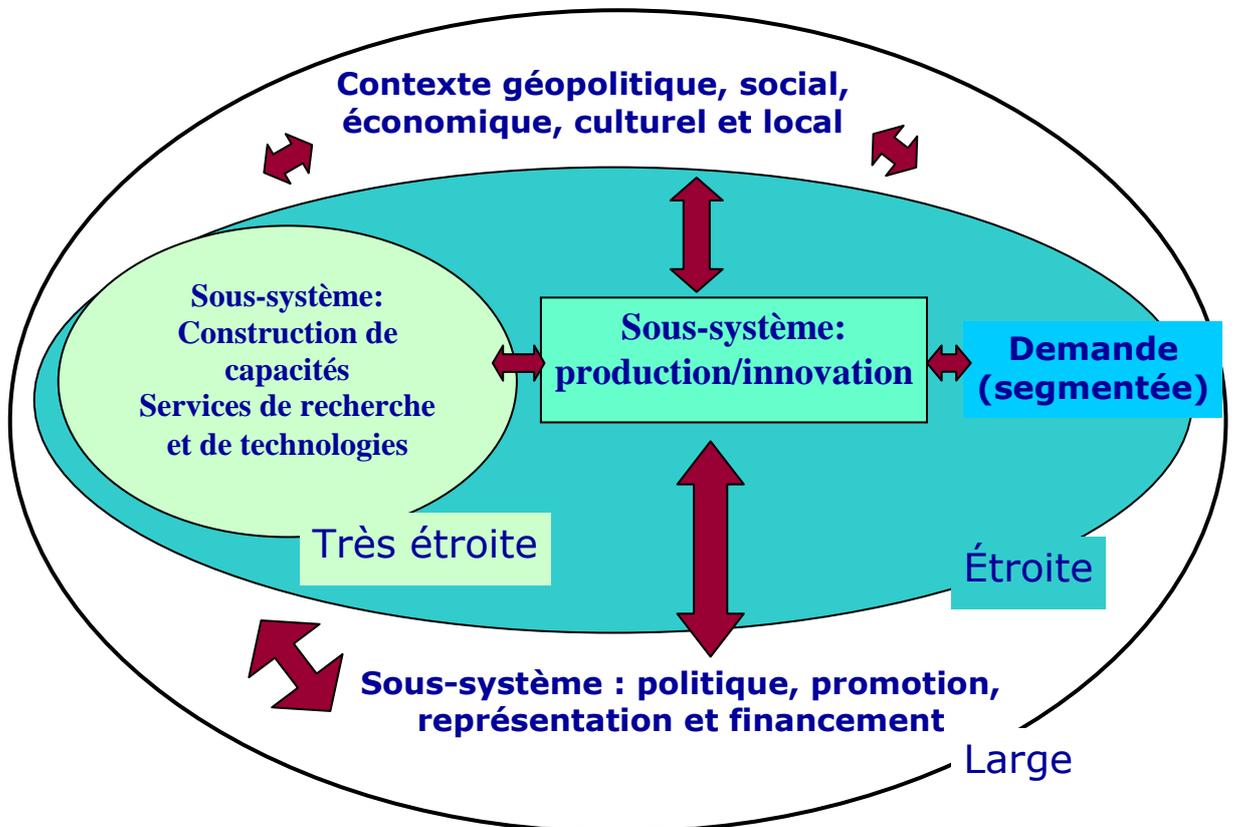
La problématique fondamentale liée au système d'innovation est liée à la difficulté d'en définir les frontières. Avec l'enrichissement de la littérature économique sur l'approche systémique de l'innovation, cette ambiguïté tend à s'élucider avec l'essor de concepts dérivés des systèmes d'innovation. Ces dérives s'articulent autour de la délimitation des

frontières institutionnelles (2.2.2.2.1), géographiques (2.2.2.2.2) et sectorielles et technologiques (2.2.2.2.3) des systèmes d'innovation.

2.2.2.2.1- Frontières institutionnelles du système d'innovation

La littérature économique distingue deux conceptions des systèmes d'innovation : étroite et large (Lundvall, 1992 ; 2002). La conception étroite limite les frontières institutionnelles du système d'innovation aux seules institutions relatives à la recherche, à la science, à l'éducation, à la formation, etc. et *directement* impliquées dans production de la connaissance et de nouvelles technologies. Cette conception, est par contre considérée comme « très étroite » dans la mesure où elle exclut les déterminants et les conséquences de l'innovation et qui émanent d'autres structures *directement* impliquées dans le processus de l'innovation, telles que les structures de production et le marché (graphique 2.11).

Graphique 2.11 Etendue du système d'innovation



En outre, une conception aussi étroite des systèmes d'innovation rend le concept obsolète dans certains PED, en particulier dans certains secteurs, où l'on remarque la quasi-absence de structures de création de la connaissance et de la technologie et, si elles existent, la limitation des interactions entre elles à des procédures administratives routinières et/ou des coopérations industrielles plutôt que de recherche et d'innovation (**Djefflat, 2009**). De plus, la délimitation étroite du système d'innovation n'est pas pertinente dans la mesure où elle suppose un clivage entre la science et l'innovation, ce qui ne reflète pas la réalité du processus de l'innovation ; la science et l'innovation demeurent en effet étroitement liées.

Une conception plus étendue des systèmes d'innovation s'étend pour inclure « *toutes les structures économiques et institutionnelles qui affectent le système de production* » (**Amable, 2003**). L'influence des institutions sociales, politiques, culturelles sur le processus de l'innovation qualifie cette dernière conception d'« *étroite* » et identifie une conception encore plus large des systèmes d'innovation. En effet, bien qu'elles ne soient pas *directement* impliquées dans la création de nouvelles technologies, ces institutions exercent des influences sociales et culturelles qui affectent le processus de l'innovation (**Casadella et Benlahcen-Tlemceni, 2006**), qui est une activité socialisée (**Laperche, 2004**).

2.2.2.2- Les frontières géographiques des systèmes d'innovation

La délimitation géographique des systèmes d'innovation distingue les systèmes nationaux et les systèmes régionaux d'innovation. La distinction principale qui peut être perçue entre le système national et le système régional d'innovation relève de leur étendue territoriale. Le qualificatif 'national' ou 'régional' attribué au système d'innovation soulève toutefois à son tour une ambiguïté quant à la définition de leurs frontières institutionnelles (**Uzunidis, 2004, p.116**) dans un contexte de mondialisation où les frontières nationales et régionales deviennent davantage floues.

Le système national d'innovation

Les prémices du concept du système national d'innovation peuvent être identifiées dans la pensée de **List (1841)** sur l'intérêt de mettre en place des mécanismes et des

politiques de soutien aux industries naissantes nationales en vue de les aider à affronter la concurrence exercée par les industries étrangères (**Freeman, 1995**).

Dans son sens moderne, la dimension « nationale » du système d'innovation a été inspirée du travail de **Freeman (1987)** pour se développer et se propager plus tard dans la littérature économique à travers les travaux de **Lundvall (1992)** et de **Nelson (1993)**. Depuis les années 2000, le concept fait partie intégrante des politiques d'innovation de nombreux pays tels que la Suède, la Finlande, ou le Taiwan (**Lundvall, 2002**).

L'ambiguïté relative au concept de système national d'innovation est donc élucidée avec l'émergence de définitions officielles telles que celle avancée par **le Manuel de Frascati (1993)** et qui le définit comme « *un système interactif d'entreprises privées et publiques (grandes ou petites), d'universités et d'organismes gouvernementaux en interaction axés sur la production scientifique et technologique sur un territoire national. L'interaction de ces unités peut être d'ordre technique, commercial, juridique, social et financier, du moment que le but de celle-ci soit de développer, de protéger, de financer ou de réglementer de nouvelles activités de science et de technologie* » (**Manuel de Frascati, 1993, p.3**). Ainsi, le système national d'innovation focalise sur les composantes et les déterminants de l'innovation dans une perspective nationale (**Breschi et al., 1997**)

Alors que certains économistes s'intéressent à l'analyse du cadre institutionnel et la structure d'organisation des systèmes d'innovation (**Nelson, 1993 ; Nelson et Rosenberg, 1993**), d'autres focalisent sur la connaissance et le processus d'apprentissage qui se conçoivent dans le cadre du système d'innovation (**Lundvall, 1985 ; 1992 ; 2002 ; 2007**), ce qui stimule l'usage de l'expression « économie de la connaissance » dans les études de l'innovation et de la croissance économique (**Godin, 2007**).

Mais dans quelle mesure la délimitation géographique du système d'innovation s'oppose-t-elle avec la mondialisation ? Cette question a été soulevée par **Lundvall (1992)** et **Nelson et Rosenberg (1993)** qui remettent en question l'utilité d'une approche nationale du système d'innovation dans un contexte économique actuel marqué par une internationalisation croissante. Elle a été analysée récemment par d'autres économistes à l'image de **Laperche et Uzunidis (2007)** qui avancent qu'un

système d'innovation « *puise sa nationalité dans l'histoire de l'organisation particulière (combinant la loi avec la monnaie d'État) de chaque économie nationale* » (p.25).

Ainsi, un système d'innovation peut être supranational sur différents plans. Il peut être *global* en regroupant une région de pays, telle que l'Union Européenne (**Caracostas et Soete, 1997**) ou *régional* au sein d'un pays (e.g. la *Silicon Valley* de la Californie) (**Saxenian, 1994**). Selon **Lundvall (1985 ; 2002)** les systèmes d'innovation sont des systèmes ouverts mais qui préservent en même temps une certaine autonomie par rapport à leur environnement au niveau de leur développement, leur fonctionnement et leur spécialisation.

Dans ce sens, nous pouvons imaginer une structure où les interactions inter-systèmes (connaissance, technologie, information, innovations, absorbées auprès d'acteurs en dehors des frontières nationales du système) alimentent les interactions intra-système.

Le système régional d'innovation

Le concept de système régional d'innovation peut être défini comme l'ensemble d'institutions et organisations publiques et privés qui opèrent et interagissent en fonction d'arrangements organisationnels et institutionnels en vue de générer, utiliser et disséminer la connaissance (**Doloreux, 2003**). L'idée de la délimitation régionale provient du fait que ces institutions et organisations induisent des effets systémiques et continus qui encouragent les firmes d'une région donnée à développer des compétences spécifiques grâce aux interactions sociales, aux normes et aux valeurs spécifiques animées au sein d'une communauté régionale (**Gertler, 2003 ; Carré et Levratto, 2011**).

Il s'agit donc d'une autre forme de « territorialisation » de la systémique de l'innovation. L'évolution des territoires (cadre institutionnel, légal, social, industriel, etc. spécifiques à un territoire) influence (et en même temps est influencée par) les capacités d'apprentissage locales (régionales), l'émergence et le développement d'actifs spécifiques et d'actifs secondaires (**Laperche et Uzunidis, 2011**). Cette influence à l'échelle régionale est générée par un effet de proximité entre les différentes composantes du système d'innovation (**Uzunidis, 2007 ; 2010**).

Sur cette base, l'analyse du concept des systèmes régionaux d'innovation, montre que leur origine repose sur deux corpus théoriques importants : i) l'approche systémique de l'innovation qui repose à son tour sur les théories évolutionnistes de l'innovation et du changement technologique et ii) la science régionale et sa focalisation sur l'explication de l'environnement socio-institutionnel qui représente le lieu de l'émergence de l'innovation.

D'un point de vue régional, l'innovation est un processus localisé et incorporé (**Storper, 1997 ; Malmberg et Maskell, 1997 ; Asheim et Gertler, 2004**). Ainsi, la littérature sur la science régionale souligne aussi bien le rôle de la proximité (i.e. les bénéfices des avantages de la localisation et de la concentration territoriale) que des lois, des normes et des conventions territoriales à travers lesquelles le processus de création et de diffusion de la connaissance se réalise (**Kirat et Lung, 1999**).

2.2.2.2.3- Frontières technologiques et sectorielles du système d'innovation

La dimension sectorielle et technologique s'imbrique avec celle géographique du système d'innovation en ce sens que les systèmes sectoriels et technologiques d'innovation incluent une partie d'un système régional, national ou international d'innovation (**Edquist, 1997**).

Le système technologique d'innovation

Le concept de système technologique d'innovation a été introduit par **Carlsson et Stankiewicz (1991)** pour analyser l'influence du développement d'une technologie nouvelle, telle que les biotechnologies, sur l'innovation dans une économie. Ils le définissent comme un réseau d'acteurs interagissant dans un domaine spécifique de la technologie, sous l'égide d'un cadre institutionnel particulier et en vue de générer, diffuser, et utiliser la technologie (**p.111**).

C'est donc « *un système regroupant différentes entreprises autour du même artefact technologique ou d'un même produit, et nécessitant dans certains cas des connaissances provenant de différents secteurs d'activité, du secteur académique ou encore des consommateurs utilisant ces produits ou artefacts* ». Ce concept « renvoie à un groupe d'individus cherchant à améliorer la pratique d'une technologie ou d'un

savoir-faire particulier » (Zaoual, 2008, p.42). Dans la vision de Carlsson et al. (1992), l'approche sectorielle s'imbrique avec celle technologique des systèmes d'innovation étant donné qu'ils considèrent un domaine technologique comme étant un secteur. En revanche, cette vision sectorielle de la technologie diffère de l'approche des systèmes sectoriels d'innovation adopté par Breschi et Malerba(1997) et Malerba (2003 ; 2005).

Le système sectoriel d'innovation :

L'approche sectorielle des systèmes d'innovation examine les processus systémiques liés à un ensemble de technologies (Breschi et Malerba, 1997 ; Malerba, 2005). Le cadre théorique des systèmes sectoriels d'innovation repose sur une approche évolutionniste de l'innovation et qui souligne les dynamiques et la transformation de la création et de l'adoption (absorption) de la connaissance. Ainsi, le système sectoriel d'innovation se définit comme l'ensemble de firmes opérant dans le développement et la création de produits dans un secteur donné et dans la génération et l'utilisation de des technologies de ce secteur.

Dans ce sens, un tel système est orchestré par les interactions, en l'occurrence les coopérations, entre les firmes qui le composent pour le développement d'artefacts technologiques et par les processus concurrentiels et heuristiques des activités d'innovation (Breschi et Malerba, 1997). L'approche des systèmes sectoriels d'innovation focalise sur les divergences des modes d'apprentissage et des moyens de protection de l'innovation entre les secteurs. Le concept souligne ainsi la trajectoire et la dynamique de l'innovation dans un secteur particulier dans un contexte de changement technologique et c'est sous cet angle que, outre l'approche systémique de l'innovation, le concept de système sectoriel d'innovation peut être rapproché de la notion de paradigmes technologiques (Dosi, 1982).

L'objectif de l'approche sectorielle du système d'innovation est de fournir une vue intégrée, multidimensionnelle et dynamique, de l'innovation dans un secteur donné (Malerba, 2003). Les facteurs qui affectent la génération et l'adoption de nouvelles technologies dans le processus d'innovation à l'échelle sectorielle s'articulent autour de la connaissance diffusée au sein du secteur, des acteurs et réseaux qui se forment au sein du secteur et des institutions qui organisent et facilitent les interactions entre ces acteurs

(Malerba, 2005). L'approche sectorielle du système d'innovation ne s'oppose pas à celle géographique (nationale ou régionale). Ainsi, s'intéresser à l'analyse d'un système sectoriel d'innovation (e.g. pharmaceutique) à l'intérieur des frontières nationale d'un pays donné (par exemple l'Inde) (Mani, 2006), revient à combiner les deux approches : sectorielle et nationale de l'innovation.

Nous pouvons dans ce sens parler d'un « *système sectoriel national d'innovation* » (SSNI) dans le cadre duquel les institutions publiques sont censées opérer en vue de consolider les compétences et promouvoir l'innovation dans un secteur particulier. Nous nous basons sur cette nouvelle approche de SSNI afin d'analyser l'influence du système d'innovation dans la construction des compétences, les transferts de technologie et l'incitation à l'innovation, en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

2.2.2.3- Composantes du système d'innovation, impacts sur l'innovation et rôle des brevets

Le rôle de l'Etat est essentiel dans l'établissement, l'organisation et le renforcement des compétences scientifiques et techniques nécessaires pour alimenter et coordonner les activités des structures industrielles, des institutions de formation et de recherche, des institutions financières, etc. (Uzunidis, 2003). L'importance du rôle de l'Etat dans la propulsion de l'innovation apparaît sur différents niveaux du système national d'innovation (2.2.2.3.2). Par contre, sa nature et sa portée varient, d'abord, en fonction du niveau de développement économique du pays, en particulier en fonction de son potentiel d'innovation (2.2.2.3.1).

2.2.2.3.1- Système d'innovation et construction des compétences

Initialement, c'est l'endogénéisation du progrès technique dans les approches de croissance endogène qui a permis « *d'endogénéiser l'Etat* » et de justifier son rôle dans l'accumulation de la connaissance (Yacoub, L. 2009). Aujourd'hui, les politiques de recherche et d'innovation ont un fondement théorique solide, reposant sur l'existence d'externalités liées à l'activité de R&D, qui est aussi par nature, très coûteuse et à rentabilité incertaine (Cohen et Levinthal, 1990 ; Mohnen, 1991 ; Jacobson, 1997 ; Capron et Cincera, 2001) et sur le rôle prépondérant de l'innovation en matière de

compétitivité structurelle (Griliches et Lichtenberg, 1984 ; Nadiri, 1993 ; Guellec et Van Pottelsberghe de la Potterie, 1999).

Outre son rôle direct dans le financement et l'investissement de la R&D (cf. chapitre premier), l'intervention indirecte de l'Etat dans l'incitation à l'innovation se réfère à l'institution d'un cadre légal et réglementaire favorable pour inciter les firmes privées à produire, utiliser et diffuser la connaissance et la technologie. Les comportements des acteurs privés de l'innovation sont en effet fortement influencés par les politiques publiques mises en place à cet effet (Manuel d'Oslo, 2005).

Selon la nature et la pertinence de ces politiques, s'instaure un climat de confiance qui facilite la coopération entre les différents acteurs du système national d'innovation (Oughton et al., 2002) pour lequel l'Etat joue le rôle d'animateur, coordinateur et régulateur des flux technologiques et scientifiques, financiers, institutionnels, etc. qui ont lieu au sein du système et qui sont susceptibles de propulser l'activité d'innovation.

Le rôle et les objectifs de l'Etat au regard du système d'innovation dépendent du niveau de développement économique et du potentiel d'innovation local. Ainsi, « *tandis que les innovations dans les secteurs high-tech sont sophistiquées et fondées sur la science et l'innovation radicale, le système national d'innovation du Sud est le reflet de perspectives routinières d'apprentissage au sein de petites structures traditionnelles, où les connexions informelles et collectives entre acteurs est mise en évidence et où les techniques d'apprentissage par la pratique, l'usage et l'interaction dominant* » (Djeflat, 2009, p.9). L'objectif primordial des systèmes d'innovation dans les PED est donc de valoriser l'innovation dans les secteurs technologiques qui sont à des stades primaires de développement (Johnson et Lundvall, 2003).

Si les systèmes d'innovation dans les pays industrialisés ont pour finalité de renforcer la compétitivité des entreprises innovantes et de promouvoir une économie de la connaissance et de l'innovation, dans les PED, l'objectif est plus ambitieux, dans la mesure où il s'articule autour de la *construction* d'une assise scientifique, technologique, infrastructurelle, financière, institutionnelle, favorable à l'innovation.

Dans tous les cas, l'efficacité du rôle de l'Etat dans le renforcement du système national d'innovation et donc, dans l'incitation à l'innovation, apparaît dans et l'efficacité des

institutions qui le composent et dans la pertinence de la coordination des interactions entre elles.

2.2.2.3.2- Les institutions du système d'innovation et rôle dans l'incitation à l'innovation

Si la firme représente l'organisation centrale du système d'innovation et qu'il est important que les interactions intra-firme (i.e. entre les départements d'une même firme) soient développées, d'autres organisations, telles que les universités et les institutions de création de la connaissance, ne sont pas moins essentielles dans le système d'innovation. Les relations entre les firmes et entre les firmes et les institutions de production de la connaissance sont d'une importance particulière dans le fonctionnement d'un système d'innovation (**Lundvall, 2002, p.44**).

Compte tenu de la multitude des facteurs qui contribuent dans le processus de l'innovation, l'impact de la brevetabilité est subordonné à l'efficacité du système d'innovation et peut donc autant être actif (positif ou négatif) que neutralisé (non significatif). La réglementation des systèmes de brevets (plus généralement es systèmes de la propriété intellectuelle) s'inscrit dans le cadre de la politique de l'innovation d'un pays, elle-même une composante essentielle du système national d'innovation et dont la qualité détermine l'intensité et la pertinence des transferts de technologie, le niveau des capacités d'absorption et donc l'incitation (à) et le rythme de l'innovation.

Parmi les composantes clefs du système d'innovation figurent l'infrastructure, le cadre légal et réglementaire, les institutions de formation, de création et de diffusion de la connaissance et de la technologie (universités, centres de recherche, laboratoires publics et privés, les parcs technologiques, etc.), le système financier (accessibilité aux crédits, capital-risque, etc.) (**Lippoldt et Park, 2008, p.102**).

L'établissement et le renforcement du système national d'innovation apparaît dans la définition d'une politique industrielle et de l'innovation axée sur la promotion de la création, l'utilisation, la diffusion et l'accumulation de la connaissance et de la technologie et dans la mise en place de structures institutionnelles garantissant l'application effective et efficace des objectifs de cette politique.

Notons que la politique industrielle peut être définie comme l'ensemble des mesures mises en place par l'Etat en vue de promouvoir la compétitivité des firmes industrielles localisées dans le territoire national. Ses objectifs et ses instruments s'orientent vers la construction d'un tissu d'entreprises industrielles compétitives via l'établissement d'une assise infrastructurelle adéquate, l'institution d'un environnement socio-économique encourageant, la formation et la valorisation des ressources humaines, la mise en place d'un cadre légal propice à l'investissement et à la création d'entreprises industrielles, etc.

La formation et l'éducation : composante fondamentale pour la construction des compétences

La valorisation du capital humain est une composante clef de la politique de recherche et d'innovation. Dans les théories de la croissance endogène, la croissance résulte d'investissements en facteurs accumulables, dont le capital humain. Ceci justifie une politique publique axée sur l'amélioration de la qualification du travail⁷⁹, laquelle permettrait la maîtrise et le développement de nouvelles technologies et la diffusion, en milieu industriel, des résultats obtenus « en laboratoire »⁸⁰. La qualité (compétences) des ressources humaines serait alors un déterminant de l'investissement dans la R&D public et privé dans une économie, d'autant plus décisif dans les secteurs basés sur la science et les technologies sophistiquées, tels que l'industrie pharmaceutique.

L'établissement d'un cadre légal et institutionnel favorable à l'innovation

La promotion de la création, de l'absorption et des transferts de technologie ne résulte pas d'une impulsion verticale de type top-down, mais plutôt de l'émergence d'institutions ad hoc d'appui et qui facilitent le fonctionnement et l'activité des firmes et organismes directement impliqués dans la production de la connaissance (**Arora et al., 2001; Gambardella et al., 2006**).

⁷⁹ Pour une revue de la littérature, voir **Galbraith (1997), Howitt (2004), Yacoub, L. (2008b)**.

⁸⁰ Cette politique de valorisation du capital humain s'est manifestée depuis les années 1980 dans les pays industrialisés à travers la mise en place de programmes de restructuration des systèmes d'éducation et de formation pour mieux les adapter aux objectifs d'apprentissage et d'accumulation de la connaissance. C'est dans cette perspective que des pays comme le Japon, la France (fin des années 1980) ou les Etats-Unis (début des années 1990) ont réformé leur système d'éducation de façon à assurer une meilleure intégration des nouvelles technologies dans les modules enseignés et les méthodes d'enseignement et « *le rapprochement des activités de recherche académique et industrielle* », (**Laperche, 2001a, p.75**).

Ces institutions incluent des standards contractuels ou des protocoles de transferts qui contribuent dans la réduction des coûts de transaction ainsi que des structures publiques ayant pour mission de faciliter les échanges entre les producteurs et les consommateurs de la technologie. Bien qu'elles émergent sous l'égide d'un cadre légal et réglementaire favorable, ces institutions n'émanent pas directement et uniquement des politiques publiques mais également de la nature des relations et des interactions entre les différents acteurs privés du système national d'innovation.

Dans ce même cadre, la brevetabilité est censée contribuer dans la réduction des coûts de transaction en assurant une protection effective aux inventeurs et en facilitant l'accessibilité à la technologie divulguée par le brevet. Toutefois, l'étude de l'impact de la brevetabilité sur les transferts de technologie et sur l'incitation à l'innovation (cf. 2.2.1), nous révèle l'ambiguïté de la relation et sa subordination à maints autres facteurs.

Ainsi, il s'agit d'une relation réciproque en ce sens que, d'un côté, le système de brevet constitue un élément clef du système d'innovation et qui est censé propulser les transferts de technologie et l'innovation. D'un autre côté, l'impact du brevet n'est significatif et positif que lorsque le système d'innovation est suffisamment solide et efficace pour favoriser les échanges entre les différents acteurs impliqués dans le processus de l'innovation et donc promouvoir les investissements en R&D et en innovation.

Des ressources infrastructurelles nécessaires au développement de l'innovation

Le coût et la qualité des infrastructures de transport et de communication influent sur les charges et les conditions d'exploitation des entreprises. Les investissements publics en ces infrastructures, contribuent à la création des conditions favorables à une croissance endogène à long terme (**Uzunidis, 2007**). Leurs résultats cumulatifs peuvent donc constituer un déterminant de l'investissement en R&D⁸¹, son espace internalisé reposant sur une circulation de flux de capitaux, d'informations, de connaissance, de produits et d'individus entre les firmes à l'échelle tant nationale qu'internationale.

⁸¹ Pour une revue de la littérature de l'effet des investissements publics en infrastructure sur l'investissement privé en général et sur l'entrée d'IDE, se référer aux travaux de **Blejer et Khan (1984)**; **Canning et al. (1994)**; **Blonigen (2005)** ; **Atukeren (2004)**.

Le mouvement de libéralisation économique et financière propagé depuis les années 1970, « donne aux entreprises une plus grande liberté dans la gestion internationale de leurs actifs » (**Laperche, 2001a, p.75**), et facilite leur accessibilité à une sorte de « plateforme mondiale » de « ressources scientifiques et techniques » (connaissance, informations, technologies, etc.). Ceci est d'autant plus réalisable que l'infrastructure logistique et de communication locale est opportune.

Des structures financières pour l'investissement en R&D

Les ressources financières sont la composante essentielle pour que l'innovation soit réalisable. Les mécanismes et établissements de financement de la recherche que comprend le système d'innovation jouent donc un rôle crucial dans la définition de la trajectoire et du rythme de l'innovation d'une firme comme dans une industrie ou une économie. Parmi les établissements impliqués dans le financement de l'innovation figurent des structures publiques (*e.g.* les ministères et fonds publics) et privées (telles que les banques, les sociétés privées de capital-risque) ainsi que les intermédiaires financiers (**Cooke, 2001**).

Le rôle de l'Etat est déterminant dans l'institution d'un système financier incitatif tant pour les financeurs que pour les financés (inventeurs). Etant donné les risques importants associés à l'activité de l'innovation, notamment dans des industries où la R&D est très coûteuse, telles que l'industrie pharmaceutique, financer l'innovation revient à « financer l'incertitude » (**Ülgen, 2007**).

Une politique industrielle et de l'innovation favorable la création et la diffusion de la connaissance et de la technologie

La politique d'incitation à la R&D et à l'innovation, devenue un instrument clef de la nouvelle politique industrielle, vise à créer les conditions propices à la R&D et donc au développement d'un tissu d'entreprises innovantes et compétitives. Son contenu et ses résultats peuvent alors constituer tant un moteur qu'un frein à la recherche et à l'investissement dans des activités intensives en technologies. Les économistes conceptualisent ainsi la formation d'un « stock » de ressources scientifiques et techniques mises en commun lors d'une coopération multiforme et multi-partenaire (**Uzunidis, 2007**). Il en ressort que les modalités d'intervention indirecte de l'Etat pour

propulser la recherche et l'innovation ne constituent pas un substitut à celles d'intervention publique directe dans l'investissement et le financement de la R&D ; elles s'avèrent plutôt complémentaires.

La politique industrielle et de l'innovation peut se manifester dans l'appui des industries naissantes afin qu'elles puissent être compétitives face à la concurrence des industries étrangères (plus puissantes et plus innovantes) (**List, 1841 ; Uzunidis, 2004**) mais également dans les mesures visant la promotion de la coopération de R&D entre les firmes privées et entre celles-ci et des institutions publiques de recherche et de formation (laboratoires publics, universités, etc.) (**Hamdouch et Depret, 2001 ; Duguet et Lelarge, 2004**) tant à l'échelle nationale qu'internationale (en facilitant les transferts internationaux de technologie, par exemple, via l'amélioration de l'attraction des IDE intensifs en technologie).

Les mécanismes employés par l'Etat afin de promouvoir les coopérations de recherche regroupent l'établissement d'un cadre légal incitatif à la conclusion de contrats de R&D entre les firmes privées et avec les institutions publiques de recherche (*e.g.* facilitation des procédures administratives), la création de pépinières d'entreprise au sein des établissements de recherche et des universités, la création de technopôles assurant la proximité géographique entre les firmes et avec les institutions publiques et privés de recherche

Sur ce dernier plan, le rôle de la proximité géographique dans l'animation des transferts de technologie et dans l'incitation à l'innovation a été largement étudié dans la littérature économique. Initiée par **Marshall (1890)** et approfondie par **David et Rosenbloom (1990)**, **Krugman (1991)** et **Kelly et Hageman (1999)**, l'étude de l'impact de la proximité géographique sur l'innovation révèle trois séries d'avantages de la proximité géographique des acteurs de l'innovation et qui s'articulent autour des externalités de localisation.

La première série d'avantages réfère à l'intensité de la concentration de la force de travail grâce à l'effet de proximité géographique des firmes. La deuxième série d'avantages se rapporte aux économies réalisées sur les coûts de transports et des inputs matériels (matières premières) et immatériels (consulting, collaboration). La troisième série d'avantages désigne la création d'une proximité cognitive (échange d'idées, de la

connaissance, de technologies) grâce à la proximité géographique. Contrairement aux deux premières séries d'avantages qui ont un impact indirect sur l'incitation à l'innovation, la troisième série, relative aux externalités positives de recherche, exerce une influence directe sur l'incitation et la trajectoire de la R&D et de l'innovation (**Von Hippel, 1988**) à travers l'institution d'une infrastructure technologique favorable aux activités d'innovation (**Feldman, 1994**).

Globalement, l'efficacité du système national d'innovation est tributaire de l'efficacité en matière d'incitation à la recherche et de compétitivité, de la politique industrielle et de l'innovation qui se doit d'assurer autant la réalisation des programmes de recherche publics ou financés sur fonds publics, que la valorisation et la diffusion de leurs résultats.

L'organisation des institutions composant le système national d'innovation ainsi que la nature, la qualité et l'intensité des interactions qui les relie, relèvent d'une problématique de gouvernance (**Andersen et Lundvall, 1997**), définie par la Banque Mondiale comme « *l'ensemble de règles qui gouvernent l'exercice de l'autorité au nom d'un électorat comprenant le choix et le remplacement de ceux qui exercent cette autorité* » (**Banque Mondiale, 2004, p. 26**). Exercer cette autorité dans le respect de l'intégrité, des droits, des besoins, de chaque acteur au sein de l'Etat désigne la *bonne gouvernance* (**Yacoub, L. et al., 2010 ; Uzunidis et Yacoub, L. 2010**).

CONCLUSION DU CHAPITRE

Etant donné que l'innovation consiste en la production de la valeur et qu'elle est une source de compétitivité des firmes comme des pays (*cf.* 2.1.1), l'identification et la compréhension des facteurs qui l'influencent et qui la promeuvent sont impératifs tant dans les stratégies de développement des entreprises que dans les politiques publiques. Dans le cadre de ce chapitre, nous avons tenté d'apporter des éclaircissements à la problématique de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation, en particulier dans l'industrie pharmaceutique. En dépit de la richesse de la littérature sur cette question, la relation demeure ambiguë.

En effet, la théorie de la défaillance du marché et la théorie de l'équilibre montrent qu'en l'absence de brevetabilité, le marché de la connaissance est en régime sous-optimal. En effet, comme nous l'avons démontré dans le chapitre précédent, un investisseur privé est enclin à adopter un comportement de passager clandestin pour profiter gratuitement de la connaissance produite par autrui. Ainsi, un passager clandestin ne peut profiter que dans le cas où il est le seul (ou une minorité) à adopter ce comportement. Dans une optique dynamique, aucun investisseur n'est enclin à investir en R&D ; il n'est donc plus possible d'être un passager clandestin étant donné qu'il n'existe plus d'innovations. Dans la réalité, cette idée est nuancée. La décision et l'incitation d'investir en innovation ne se limite pas à la garantie de s'approprier les résultats, mais s'étendent à d'autres facteurs dont le besoin que suscite une invention.

Pour reprendre l'exemple du phare⁸², nous soulignons que, abstraction faite du problème d'appropriabilité, c'est le besoin de lumière qui peut inciter un propriétaire de bateau de pêche à construire un phare bien qu'il ne puisse s'approprier (et bénéficier de) la lumière à lui seul par la suite. Dans ce sens, la décision de construire le phare est mise en balance contre les coûts (risques) inhérents à l'absence d'éclairage i.e. le bénéfice généré par le phare contrebalance les pertes dû à l'investissement et à la non-excluabilité. Dans ces conditions, le rôle du brevet semble non significatif, ou du moins secondaire, dans la décision d'innover. L'innovation est une barrière à l'entrée *per se*. C'est une source de compétitivité structurelle permettant à son propriétaire d'assurer

⁸² *Cf.* chapitre premier.

une avance technologique par rapport à ses concurrents. Ainsi, d'une part, la brevetabilité est génératrice d'effets moteurs sur l'incitation et la réalisation de l'innovation étant donné qu'elle permet de suppléer les défaillances du marché des biens publics que sont la connaissance et la technologie et d'encourager le développement de l'open innovation. Dans ce sens, « *l'innovation sans monopole a du mal à exister comme le suggère notre lecture des modèles collectifs d'innovation* » (Laperche, 2004, p.81). Par ailleurs, les critiques adressées au brevet comme moyen de protéger les inventions contre l'imitation, notamment en termes d'utilisation stratégique abusive du droit de monopole et restriction de la diffusion de la technologie, le ralentissement des innovations cumulatives, relativisent, d'autre part, le rôle positif de la brevetabilité dans l'incitation au transferts de technologie et à l'innovation.

Il apparaît donc que la brevetabilité révèle des effets ambivalents sur l'innovation expliqué en partie par la complexité du processus de l'innovation dont la mise en place et la réussite dépendent de nombreux facteurs internes et externes à ses acteurs. C'est dans ce contexte qu'ont été analysées à une échelle microéconomique, les stratégies de constitution du capital-savoir des firmes et qui indiquent dans quelle mesure elles sont *innovation oriented* ou *innovation seeking*. *L'innovation orientation* de la firme et le cas échéant, ses capacités d'innovation déterminent la nature et le potentiel de l'impact de la brevetabilité sur son incitation à l'innovation. Il en est de même, le rôle de la brevetabilité dans l'innovation de la firme, dépend de ses capacités d'absorption des technologies nouvelles reçues à travers des externalités positives de l'activité d'innovation d'autres structures innovantes et/ou à travers des transferts de technologies intentionnels (licences, coopérations de recherche, etc.).

L'intensité et la qualité des transferts de technologie, les capacités d'absorption et le potentiel d'innovation des firmes sont à leur tour tributaire de la qualité et de l'efficacité du système d'innovation duquel elles font partie. Il s'est donc avéré impératif de traiter de la problématique de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation en adoptant une approche systémique de l'innovation, à défaut de laquelle, ne peuvent être perçus les déterminants et les conséquences du processus de l'innovation ni donc l'influence de la brevetabilité.

A l'issue de ce chapitre, qui construit un cadre conceptuel et théorique de la relation tripartite : *brevetabilité – transferts de technologie – innovation*, nous pouvons conclure que le système de brevet ne constitue qu'une composante du système d'innovation dont la nature de l'impact est tributaire de celle des autres composantes et, plus globalement, de l'efficacité du système à faciliter la création, l'absorption, l'accumulation, la diffusion de la connaissance de la technologie et des innovations. C'est dans ce sens que l'intervention directe et indirecte (entre autres à travers la brevetabilité) de l'Etat est justifiée afin de suppléer les défaillances du marché liées à la création de la connaissance et de l'innovation.

En résumé, en dépit des pistes heuristiques fournies par la théorie économique, les implications de la brevetabilité pour l'innovation relèvent d'un cadre d'analyse purement empirique, voire même d'études au cas par cas des pays et des firmes. Il semble donc judicieux de cibler l'analyse sur un cas particulier, celui de l'économie tunisienne.

Quel est l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie? Selon Schumpeter, les pratiques monopolistiques impliquent une efficacité dynamique qui compense l'inefficacité statique inhérente au monopole. Dans quelle mesure ce trade-off, dont la réalisabilité est tributaire de nombreux facteurs liés au système d'innovation, est concevable pour l'industrie pharmaceutique tunisienne ?

C'est à ces questions que nous nous proposons de répondre. Dans les deux parties suivantes de ce travail, nous ciblons donc notre analyse sur les impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie ; une analyse qui nous permet de tester la validité pour le cas de la Tunisie des avancées théoriques formulées dans le cadre de cette première partie.

PARTIE DEUXIEME

ANALYSE EMPIRIQUE : ETUDE DU SYSTEME
SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN
TUNISIE ET METHODOLOGIE D'ENQUETE

INTRODUCTION

L'ambiguïté que révèle l'analyse théorique des fondements de la brevetabilité des médicaments et de son impact mitigé sur l'innovation endogène et sur les transferts de technologie, consolide l'impératif de mieux cibler les résultats théoriques par une étude empirique sur un cas particulier, celui de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Le choix de la Tunisie comme cas d'étude s'explique par l'acuité avec laquelle se pose la question de la brevetabilité des médicaments dans ce pays. La nouveauté relative de cette réforme (entrée en vigueur en janvier 2006), conjuguée à la croissance soutenue que connaît l'industrie pharmaceutique tunisienne depuis sa naissance (vers la fin des années 1980) et à l'accent particulier mis par l'Etat tunisien sur la promotion de la R&D et de l'innovation pharmaceutique sont autant de facteurs qui font de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique une problématique d'acuité en Tunisie. Le fait que cette problématique ne soit pas ou peu explorée pour le contexte tunisien, tant en termes de travaux scientifiques que d'études exploratoires (par des organismes publics), appuie l'intérêt du choix de la Tunisie comme cas d'étude.

A priori, l'analyse de l'évolution de la politique industrielle et de l'innovation au regard de l'industrie pharmaceutique en Tunisie, montre que l'Etat tunisien déploie des efforts notables pour la construction d'un système sectoriel d'innovation en vue de promouvoir l'innovation dans ce secteur. *Dans quelle mesure cette politique est-elle opportune pour le développement de l'innovation pharmaceutique tunisienne dans le cadre de la brevetabilité des médicaments ?* Conformément aux conclusions tirées de l'analyse théorique, répondre à cette question requiert d'abord une étude des acteurs et des aspects de l'innovation pharmaceutique en Tunisie afin de pouvoir identifier l'impact de la brevetabilité sur l'innovation, compte tenue de leur influence.

Selon cette logique, nous abordons d'abord une analyse du système d'innovation en Tunisie afin de déceler ses caractéristiques notables et évaluer ses capacités et ses performances en matière d'innovation (**chapitre 3**). N'étant pas suffisante pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes quant à l'impact de la brevetabilité, cette analyse macro et mésoéconomique est complétée par une étude, plus approfondie, microéconomique. Celle-ci est concrétisée par une enquête qualitative menée auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Avant d'exploiter les données de cette enquête afin de

mesurer les capacités et les performances d’innovation endogène et exogène des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et d’extraire les forces et les faiblesses du système sectoriel national d’innovation (*cf.* chapitre cinquième), il convient d’abord, de présenter d’une façon approfondie la méthodologie empirique adoptée à cet effet ; celle-ci est d’une importance considérable pour appuyer la crédibilité des données collectées par l’enquête (**chapitre 4**).

-3- CHAPITRE TROISIEME

LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : VERS UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION ?

« Quand on parle de la Tunisie d'après Bourguiba, moi je dis: je crois que j'ai fait quelque chose de solide, qui tiendra après moi »

Habib Bourguiba (1903–2000)

INTRODUCTION⁸³

Les fondements historiques de l'industrie pharmaceutique tunisienne remontent à la fin du XIX^{ème} siècle avec la promulgation de la première réglementation de l'activité de la pharmacie en 1888. Dès lors, son évolution a été influencée par des mutations politiques, économiques, sociales, réglementaires profondes. L'analyse de ces mutations permet de distinguer trois phases d'évolution de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Ces phases reflètent des politiques industrielles adaptées à des objectifs (et répondant à des impératifs) socio-économiques changeants et montrent une dynamisation notable de la structure de production et de marché pharmaceutique en Tunisie (3.1).

Depuis les deux dernières décennies, l'Etat tunisien, à travers sa politique industrielle, met l'accent sur l'amélioration de la compétitivité des entreprises locales dans tous les domaines de la technologie, mais plus particulièrement dans certains domaines prioritaires, dont la santé i.e. la pharmacie. Conscient de l'importance de la compétitivité hors-prix dans les industries *science-based*, telles que l'industrie pharmaceutique, l'Etat tunisien s'attèle à renforcer les capacités d'innovation des laboratoires pharmaceutiques locaux et ce, via la focalisation sur l'éducation et la formation de ressources humaines dans le secteur, l'institution d'un cadre légal et

⁸³ Pour une présentation des indicateurs socio-économiques de la Tunisie, voir annexe 3.4.

réglementaire favorable, l'établissement d'une infrastructure institutionnelle, logistique et de télécommunication propice, etc.

Ces éléments, qui s'inscrivent dans le cadre d'une politique industrielle axée sur l'innovation et la diffusion de la technologie, tracent les contours d'un système sectoriel (pharmaceutique) national d'innovation émergent en Tunisie (3.2).

3.1- HISTORIQUE ET DEVELOPPEMENT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE TUNISIENNE : EVOLUTION DE LA POLITIQUE INDUSTRIELLE

La signature, en 1888, de l'accord sur la pharmacie entre le *Bey* de Tunis et les autorités françaises, constitue la première réglementation de l'exercice du métier du pharmacien et marque la naissance d'un secteur pharmaceutique tunisien. Cet événement s'est traduit par le drainage de compétences humaines étrangères dans le domaine qui est demeuré dominé par les pharmaciens étrangers, notamment français. Dans les premières décennies suivant l'indépendance, la Tunisie devait faire face au départ massif des administratifs et pharmaciens étrangers, à travers la mise en œuvre d'une politique d'industrialisation et de développement planifié qui vise la *tunisification* de l'économie locale (3.1.1).

Menée, au départ, par une politique industrielle d'ajustement structuré, la reconversion de l'économie tunisienne qui a été concrétisée au milieu des années 1980, entre autres, par la privatisation du secteur pharmaceutique local, a donné naissance à une « *industrie* » pharmaceutique tunisienne et qui connaît, depuis, une croissance quantitative et qualitative remarquable (3.1.2).

3.1.1- Le secteur pharmaceutique tunisien de 1888 à 1986

Durant la période coloniale, le secteur pharmaceutique tunisien est totalement dépendant de l'étranger. Outre la quasi-monopolisation de la profession de pharmacien par des praticiens français, le marché local de médicaments est couvert exclusivement par des importations (3.1.1.1). Ce n'est que vers la fin des années 1950 que la première unité de production locale, affiliée à la société de production pharmaceutique (*SOPROPHA*), a été fondée et gérée par des pharmaciens et administrateurs français.

Le départ des ressources humaines étrangères et leur remplacement par des tunisiens durant les premières années postcoloniales, affirment le processus de *tunisification* du

secteur pharmaceutique local, mené depuis 1962 par une politique économique définie selon des plans de développement dont les objectifs évoluent en fonction de l'évolution du contexte politico-économique local (3.1.1.2).

3.1.1-1. La pharmacie tunisienne sous l'égide du protectorat français (1888-1956)

Depuis la signature du premier décret du 15 juin 1888, l'exercice de la pharmacie sous l'égide du protectorat français en Tunisie, a été réglementé par un ensemble de textes législatifs et agencé par des organismes de veille (3.1.1.1.1). Depuis la fin des années 1920, l'augmentation du nombre de pharmacies et d'hôpitaux a requis la structuration d'un circuit, de production, d'importation et de distribution des produits pharmaceutiques (3.1.1.1.2).

3.1.1.1.1- La réglementation du secteur pharmaceutique tunisien (1888-1956)

Le décret du 15 Juin 1888, également connu par « le décret beylical » du 15 juin 1888⁸⁴, est le premier texte législatif régissant la pharmacie en Tunisie et est considéré comme le texte fondateur de la réglementation des professions de santé en Tunisie. Il prévoit que seuls les diplômés d'une faculté ou une école spécialisée sont autorisés à exercer la pharmacie en Tunisie i.e. des *pharmaciens autorisés*.

Toutefois, ce décret n'a pas permis de mettre fin à l'exercice libre de la pharmacie par des non professionnels en Tunisie, appelés des *pharmaciens tolérés* (**Azzouna et Hamdane, 2007**) dont le nombre s'élève en 1892 à 37 praticiens répartis sur l'ensemble du territoire (**Gaumer, 2006**) contre 6 pharmaciens autorisés. Face à cette situation, un ensemble de textes législatifs a été progressivement promulgué tout au long de la période coloniale et plusieurs établissements de contrôle et de veilles ont été fondés (Encadré 3.5).

⁸⁴ Ce décret a été signé par *Ali Pacha le Bey* de Tunis.

Encadré 3.5

- En 1910 : Etablissement de l'Association Générale des Pharmaciens de la Tunisie.
- En 1913 : Promulgation du décret du 31 Mars 1913 sur proposition de l'association générale des pharmaciens de la Tunisie. selon ce décret, il est impératif que le propriétaire de l'officine soit un pharmacien diplômé et qu'il exploite, dirige et surveille personnellement les opérations de vente et d'approvisionnement de l'officine. En vertu de ce décret, les prix pratiqués par les pharmaciens de Tunisie sont ceux de l'Association Générale des Syndicats Pharmaceutiques de France, éventuellement majorés de 10% tenant en compte les frais de douanes, de transport, ... etc.
- En 1914 : Promulgation du décret du 18 Mars 1914, aussi sur proposition de l'association générale des pharmaciens de la Tunisie et qui est venu compléter le décret de 1913 en définissant les vacances des pharmaciens et l'obligation de présence d'une pharmacie de garde⁸⁵. Ce même décret stipule l'organisation d'une commission pour l'inspection des activités des pharmacies.
- En 1927 : Institution de la Commission Consultative de la Pharmacie le 10 Mars 1927 qui examine les demandes de création d'officines et des dépôts de grossistes, les demandes de remplacement dans les officines et les prix de vente des médicaments. Ce décret a interdit les consultations médicales au sein des pharmacies et qui incombent à la seule compétence de médecins praticiens.
- En 1933 : Le Syndicat Pharmaceutique de Tunisie a succédé en 1933 à l'Association Générale des Pharmaciens pour défendre les intérêts matériels du pharmacien.
- En 1936 : Le Décret du 16 Mars 1936 reprenait les conditions d'exercice de la profession et en particulier limitait dans son article 18 le nombre d'autorisations d'ouverture de pharmacies à une pharmacie par 5000 habitants. Dans les grandes villes, l'arrêté d'autorisation imposait une distance minimale entre 2 pharmacies : au moins 200 mètres réellement parcourus, mais tenant compte également d'autres facteurs. Cette exigence a été de nature à restreindre l'augmentation du nombre de pharmacies en Tunisie à cette époque.

⁸⁵ Les vacances des pharmaciens n'ont été fixées formellement que dans le cadre du décret du 10 mars 1927 qui institue la fermeture le dimanche après midi et les jours fériés et un service de garde afin de permettre aux consommateurs un service permanent.

- En 1947 : C'est à l'initiative du Syndicat Pharmaceutique de Tunisie qu'une réforme a eu lieu et a abouti à la promulgation d'un nouveau décret Beylical sur l'organisation de la profession de Pharmacien, publié au Journal Officiel de la République Tunisienne (JORT) n° 57 du 15 juillet 1947. Ce décret reprend en grande partie les dispositions des précédents décrets, particulièrement celui du 10 Mars 1927, et celui du 16 Mars 1936. A ces décrets, il apporte, des transformations importantes dont les principales concernent la création d'un ordre des pharmaciens, sous le nom de Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie, comme stipulé dans l'article 24 du décret du 15 juillet 1947 : « *Il est institué un Ordre des Pharmaciens groupant obligatoirement tous les pharmaciens habilités à exercer leur art en Tunisie, à l'exception des pharmaciens chargés de fonctions purement administratives. L'ordre veille au maintien des principes de moralité, de probité et de dévouement indispensables à l'exercice de la profession de pharmacien ainsi que des règles édictées par le code de déontologie français. Il assure la défense de l'honneur et l'indépendance de la profession pharmaceutique* ». En outre, le décret de 1947 prévoit une organisation qui classe les pharmaciens en trois principaux collèges : le premier regroupe les pharmaciens officinaux, le deuxième regroupe les grossistes et les fabricants de produits pharmaceutiques et le troisième collège regroupe les hospitaliers et les biologistes. Le Conseil de l'Ordre est composé de sept membres : un pharmacien conseiller technique de la Santé Publique, un pharmacien inspecteur et cinq pharmaciens élus pour trois ans au sein de leurs collèges (trois du premier collège et un de chacun des deux autres). Le décret de 1947 a été instauré afin de fixer les nouvelles conditions d'exploitation des établissements pharmaceutiques au niveau de la fabrication, l'exportation, l'importation et la distribution. Au même titre qu'aux dispositions du décret de 1888, le décret de 1947 stipule que seuls les pharmaciens sont autorisés à exploiter des entreprises pharmaceutiques au sein desquelles ils sont tenus d'avoir la responsabilité du gérant. Par cette condition, la loi cherche à instituer une certaine crédibilité vis-à-vis du secteur pharmaceutique en Tunisie. En effet, étant longtemps basé sur des remèdes et des préparations médicales, le secteur de la santé durant la période du protectorat français a été transformé, mettant en exergue les compétences des pharmaciens spécialistes étrangers, notamment français et ce, aussi bien au niveau de l'exploitation (pharmaciens officinaux, biologistes, hospitaliers) qu'au niveau de l'administration⁸⁶.

⁸⁶ Le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie durant la période coloniale est composé en totalité de membres français, à l'exception du vice-président *Noureddine Zaouche* qui est un pharmacien tunisien. Etant renouvelable tous les trois ans, *Noureddine Zaouche* a été élu président en 1951 succédant à *Hector Diacono*.

- En 1954 : le Syndicat des Laboratoires d'Analyse Médicales de Tunisie, groupant les biologistes exerçant en Tunisie a été créé en 1954.

Ainsi, l'ensemble de ces réformes réglementaires, l'officialisation du secteur pharmaceutique tunisien et qui s'est traduite par l'accroissement du nombre de pharmaciens et l'établissement d'entités organisant l'importation et la distribution des médicaments.

3.1.1.1.2- Caractéristiques clefs du secteur pharmaceutique tunisien dans la période coloniale

Les deux dernières décennies de la période coloniale ont été marquées par une augmentation du nombre de pharmaciens d'origine tunisienne. Le protectorat français s'est, en effet, traduit par une proximité culturelle et cognitive entre la France et la Tunisie et qui a permis un processus d'apprentissage dont ont bénéficié les ressources humaines tunisiennes dans le domaine pharmaceutique. En effet, étant pilotés par des pharmaciens français exerçant en Tunisie, les pharmaciens tunisiens ont pu bénéficier d'un processus de « *learning by watching* » et de « *learning by doing* ». Après la seconde Guerre Mondiale, le nombre de pharmaciens tunisiens (en quasi-totalité diplômés des universités françaises) a ainsi remarquablement augmenté.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, en 1952, sur un total de 215 pharmaciens, 79 sont d'origine tunisienne, soit environ 36,7%, contre trois seulement en 1913, cinq en 1932, six en 1933 et huit en 1934.

Tableau 2.7 Répartition des pharmaciens en Tunisie par nationalité d'origine (1952)

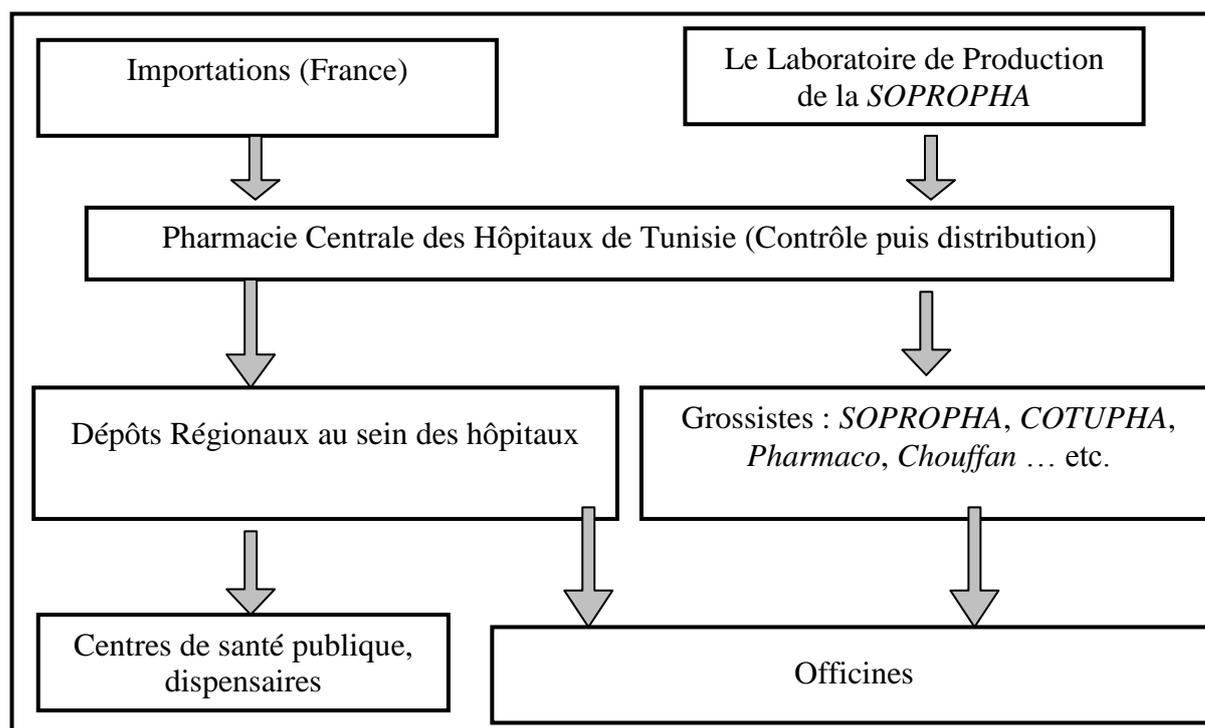
Pharmaciens - Nationalité d'origine	Nombre
Tunisiens	79
Français	123
Autres	13
Total	215

Source : Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie

Hormis la préparation de remèdes d'officine, le marché local du médicament est exclusivement satisfait par des importations, notamment en provenance de la France. Dans la perspective d'organiser le réseau de distribution, des structures spécialisées ont été créées. Ainsi, en 1938, un dépôt, sous le nom de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Tunisie, a été créé au sein de l'Hôpital Civil Français de Tunis. Sa mission est d'assurer le contrôle et l'accessibilité physique des médicaments dans tout le territoire tunisien à travers la création de dépôts régionaux.

Ce réseau de distribution a été dynamisé par la création de la Compagnie Tunisienne Pharmaceutique (*COTUPHA*) en 1941 et d'autres entreprises grossistes structurées en coopératives de service et qui ont joué un rôle important dans l'approvisionnement des officines (schéma 3.3).

Schéma 3.3 Circuit de Distribution des Médicaments en Tunisie avant l'Indépendance



Source : à partir du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie et de l'OMS (2003b)

La Société des Produits Pharmaceutiques (*SOPROPHA*) qui a été créée en 1953 en tant que structure de distribution assurant l'approvisionnement de la région du Sud de la

Tunisie, s'est dotée dans quelques années d'une unité de production (*laboratoire SOPROPHA*) spécialisée dans la fabrication des formules courantes et des spécialités pour grand public, telles que *l'Aspirine*. Ce laboratoire de production est entièrement représenté par des cadres étrangers (français et italiens) dénotant ainsi de la faiblesse de l'insertion des compétences humaines tunisiennes dans la production des médicaments.

Les transferts de la connaissance et du savoir-faire dans l'exercice de la profession de pharmacien d'officine sont plus rapides que dans la fabrication de médicaments, ce qui explique, entre autres, la durée relativement longue (environ 30 années) qu'a prise la Tunisie pour développer une industrie pharmaceutique locale fondée sur des compétences humaines tunisiennes.

3.1.1.2- Le Secteur Pharmaceutique Tunisien Postcolonial (1957-1986)

Le développement du secteur pharmaceutique tunisien depuis l'indépendance s'est affirmé par la mise en place d'un cadre légal et institutionnel ayant pour objet d'assurer l'organisation et le contrôle de la production (activité naissante), l'importation et la distribution pharmaceutique et répondant aux enjeux d'une politique industrielle de *tunisification* de l'économie et du secteur pharmaceutique (3.1.1.2.1). Ces réformes légales et institutionnelles se sont traduites par un développement de l'activité de production pharmaceutique locale et l'émergence de structures privées de distribution (3.1.1.2.2).

3.1.1.2.1- *Tunisification du secteur pharmaceutique tunisien*

La période postcoloniale a été marquée par un fort processus de *tunisification* de l'économie, concrétisé par une politique économique définie selon des Plans de Développement triennaux de 1962 jusqu'à 1972, quadriennaux de 1973 jusqu'à 1976 et quinquennaux depuis 1977. A travers ces plans, l'Etat définit les stratégies, les programmes et les projets de développement économique et social sur le moyen terme.

Le contenu et les objectifs des Plans de Développement découlent d'études prospectives et sectorielles effectuées par l'ensemble des acteurs économiques (universitaires, institutionnels, industriels, ... etc.) afin d'assurer une veille permanente à l'efficacité de

la politique économique de façon à répondre aux exigences et orientations des stratégies de développement économique du pays.

Dans le cadre de ces plans de développement, la politique industrielle tunisienne de 1957 jusqu'à 1986 est passée par deux phases : une phase d'industrialisation par import-substitution (1957-1969) et une phase de promotion des exportations (1970 - 1986).

Industrialisation par import-substitution : naissance d'une activité de production pharmaceutique locale.

Suite au retrait du gouvernement français des secteurs tunisiens vitaux (agricole, bancaire, logistique, industriel, minier), la Tunisie a procédé à un ensemble de mesures en vue de *tunisifier* l'économie et qui s'articulent autour de :

- La nationalisation des services de base: chemins de fer, ports, production et distribution d'eau, d'électricité et de gaz qui faisaient auparavant l'objet de concession ;
- Le rachat de 50% du capital des entreprises minières et, à exercice d'un contrôle sur les sociétés de transformation ;
- La création d'un institut d'émission monétaire tunisien (la Banque Centrale de Tunisie) et d'une monnaie nationale (le Dinar Tunisien) en remplacement au franc français, ainsi que de deux grandes banques tunisiennes (la Société Tunisienne de Banque STB⁸⁷ et la Banque Nationale Agricole, BNA⁸⁸) et la tunisification juridique de la majorité des agences ou succursales de banques françaises à l'image de

⁸⁷ Entrée en activité le 26 mars 1958, la STB est le premier établissement bancaire spécifiquement tunisien conçu afin de contribuer efficacement au développement économique et social du jeune Etat indépendant et ce, dans un contexte de désinvestissement, de désorganisation du marché de crédit et d'une véritable fuite de capitaux vers l'étranger.

⁸⁸ La création de la Banque Nationale Agricole : le 1er Juin 1959, trois ans après l'indépendance de la Tunisie, a été vécue comme un événement de souveraineté nationale. En effet, à cette époque l'agriculture était financée par l'ancien système de crédit agricole constitué par la Caisse Mutuelle de Crédit Agricole, la Caisse Foncière et les Sociétés Tunisiennes de Prévoyance et adapté aux structures du Protectorat. Par la création de la BNA, le Gouvernement a voulu unifier le crédit agricole et encourager le développement de l'agriculture. Dix ans après, la croissance spectaculaire de l'activité de la BNA et son importante participation au développement du pays, par l'ouverture de ses financements aux différents secteurs de l'économie a entraîné le changement de sa dénomination, en Banque Nationale de Tunisie. La restructuration de la BNT et sa fusion avec la Banque Nationale de Développement Agricole intervenue le 24 juin 1989 avaient contribué à redonner à la Banque sa dénomination initiale et unifier de nouveau les structures d'octroi du crédit agricole.

l'Union Bancaire du Commerce et de l'Industrie (UBCI), filiale de la Banque Nationale de Paris⁸⁹ (BNP) (**Ben Romdhane, 2007**).

Cependant, les investissements nationaux (en majorité orientés vers le secteur agricole) n'ont pas été en mesure de compenser l'exode des investissements français. C'est dans ce cadre que s'est imposée une politique de reconversion vers les activités industrielles. Cette politique s'est manifestée par un ensemble d'avantages fiscaux accordés au secteur industriel, tels que l'exonération des droits de douanes sur l'importation d'équipements de production et la mise en place de mesures protectionnistes tarifaires et non tarifaires (**MDCI, 2010**).

Malgré l'insertion d'investisseurs privés dans l'activité industrielle tunisienne, les secteurs clefs, telles que la santé, l'énergie ou les transports demeurent monopolisés par le secteur public. En même temps, l'Etat joue un rôle indirect (à travers la législation) dans l'orientation (la désorientation) de l'investissement industriel privé vers certains secteurs jugés socialement vitaux et/ou économiquement rentables (**MDCI, 2010**).

Promotion des exportations

Sur la période allant de 1970 à 1986, l'Etat tunisien s'oriente vers la promotion du secteur privé, mais accompagné d'un investissement massif du secteur public dans les infrastructures et dans la création de nouvelles industries de valorisation des matières premières. Dans le cadre du IV^e Plan de Développement économique et social (1972-1976), cette politique est nettement affirmée : « *La correction qui sera introduite pendant la seconde décennie (les années soixante-dix) est d'arriver à une répartition moyenne mettant 60% (au lieu de 72% pour la Première Décennie) des investissements à la charge du secteur public et 40% à la charge du secteur privé* » (**MDCI, 2007 ; IV^{ème} Plan de Développement Economique et Social 1973-1976, pp.8-9**).

En matière de politique industrielle, l'accent est mis sur la nécessité d'assurer une insertion plus active sur les marchés extérieurs et de tempérer la protection dont bénéficient les industries de substitution aux importations. Dans ce sens, « *La croissance industrielle doit être recherchée par l'amélioration de la productivité,*

⁸⁹ Actuellement, il s'agit de la BNP Paribas suite à une opération de fusion en 2000 entre la BNP et Paribas.

l'élargissement des bases de l'industrialisation et l'insertion dans les marchés extérieurs. La proximité de la Tunisie de l'Europe, son association au marché commun et le début de développement industriel réalisé jusqu'à présent, rendent possible une politique plus vigoureuse destinée à susciter des investissements destinés exclusivement aux marchés extérieurs » (Gaumer, 2007).

Cette politique de promotion des exportations est affirmée, tout d'abord, dans la Déclaration Gouvernementale du 17 novembre 1970, ensuite dans le budget économique pour l'année 1972, publié en septembre 1971 et, dans la promulgation de la loi du 27 avril 1972, accordant des avantages particuliers aux entreprises exportatrices (plus connue par la loi 72) (JORT, N°17).

Au niveau du secteur pharmaceutique, alors que l'Etat a encouragé la création d'entités de distribution et de commercialisation privées, la production de médicaments (une activité encore limitée soit-elle) demeure pourtant monopolisée par le secteur public et ce, aussi bien dans le cadre de la politique d'industrialisation par import-substitution que de celle de promotion des exportations. Ceci s'explique par le lien étroit du secteur pharmaceutique avec la santé publique.

Dans ce sens, le manque de compétences humaines tunisiennes dans le domaine ne permet pas de déléguer à des investisseurs privés la fabrication de médicaments devant répondre à des normes de qualité rigoureuses : « *Pendant la première décennie, y est-il dit, le secteur public-État et entreprises publiques- a réalisé les ¾ du total des investissements. Cette prédominance du secteur public peut s'expliquer pendant cette phase d'apprentissage où le manque de cadres et d'entrepreneurs dans le secteur privé est évident* » (MDCI, 2007 ; **IV^{ème} Plan de Développement Economique et Social 1973-1976, pp.8-9**).

3.1.1.2- Cadre légal et institutionnel du secteur pharmaceutique (1957-1986)

L'indépendance politique de la Tunisie a constitué un tournant pour un secteur pharmaceutique local encore jeune et fortement dépendant de la présence française. Les changements relatifs au cadre légal et réglementaire régissant ce secteur, accompagnés par l'émergence d'un cadre institutionnel de contrôle de l'activité de production, d'importation et de distribution de médicaments tracent les premiers traits de

l'indépendance du secteur pharmaceutique tunisien, apparaissant dans la multiplication des structures de distribution et la création d'emploi.

Les textes de loi régissant le secteur pharmaceutique concernent aussi bien la profession du pharmacien (encadré 3.6) que les activités de fabrication, d'importation et de distribution du médicament.

Encadré 3.6

- Un ensemble de réformes réglementaires s'est alors imposé afin de l'adapter au nouveau contexte politique et économique de la Tunisie.
- Réglementation des marges pharmaceutiques en 1957 : la marge grossiste s'élève à 12,4% et la marge de détail (marge pharmacien) à 33,33%. La marge pharmacien se réfère au taux international et est considérée comme équitable par rapport aux marges confraternelles qui peuvent atteindre une moyenne de 50 à 60%. En 1962, la marge pharmacien est passée à un système dégressif calculé en fonction des prix des médicaments. La politique socialisante du gouvernement dans la fin des années 1960, a été matérialisée, en septembre 1968, par une nouvelle baisse des marges bénéficiaires par un arrêté ministériel sur le prix de vente des médicaments. Les marges des pharmaciens d'officine restent dégressives, selon le prix de vente du médicament et passent de 32, 30 et 28% à 27, 24 et 20%. La marge du pharmacien passe donc d'une moyenne de 29% à une moyenne de 22% du fait de cette mesure. La marge confraternelle a été ramenée de 50% à de produits confraternels par tous les produits conseils du pharmacien et la liste de ces produits comportait plusieurs pages. Les pharmaciens d'officine ont été considérablement affectés par cette baisse. Les marges de grossistes répartiteurs ont été ramenées de 12,4% à 9,1% à 8%.
- En Août 1957, les autorités tunisiennes ont décidé d'instituer une Commission Provisoire chargée de gérer la profession du pharmacien et de prévoir une législation pharmaceutique en remplacement au Conseil de l'Ordre. Parallèlement, pour accentuer la tunisification du cadre institutionnel pharmaceutique, le Syndicat Pharmaceutique de Tunisie est, dès lors, connu par le Syndicat National des Pharmaciens de Tunisie et qui a été dissocié suite à la promulgation du décret-loi du 16 Mars 1960, organisant les professions pharmaceutiques en Tunisie. Ses attributions ont été transférées au Conseil de l'Ordre des Pharmaciens qui devient ainsi l'unique organisation professionnelle pharmaceutique.

- Réglementation de l'exercice officinal et de la grossisterie : le premier texte réglementaire concernant la pharmacie après l'indépendance est bien le décret 60-12 du 16 mars 1960, qui reprend en grande partie les dispositions du décret Beylical de 1947. En vertu de ce texte, l'exercice de la profession pharmaceutique est réservé aux tunisiens (officine, laboratoires d'analyses médicales, fabrication et grossisterie). Aussi, l'Ordre est seul chargé de la défense des intérêts moraux et matériels de la profession. Les attributions du Syndicat sont ainsi dévolues à l'Ordre.

- Réglementation des substances vénéneuses : La loi n°69-54 du 26 juillet 1969 réglementant les substances vénéneuses est venue compléter les textes existants. Elle a fixé les conditions d'approvisionnement, de détention et de délivrance des substances vénéneuses vu leur spécificité et les risques qui sont associés à leur exploitation.

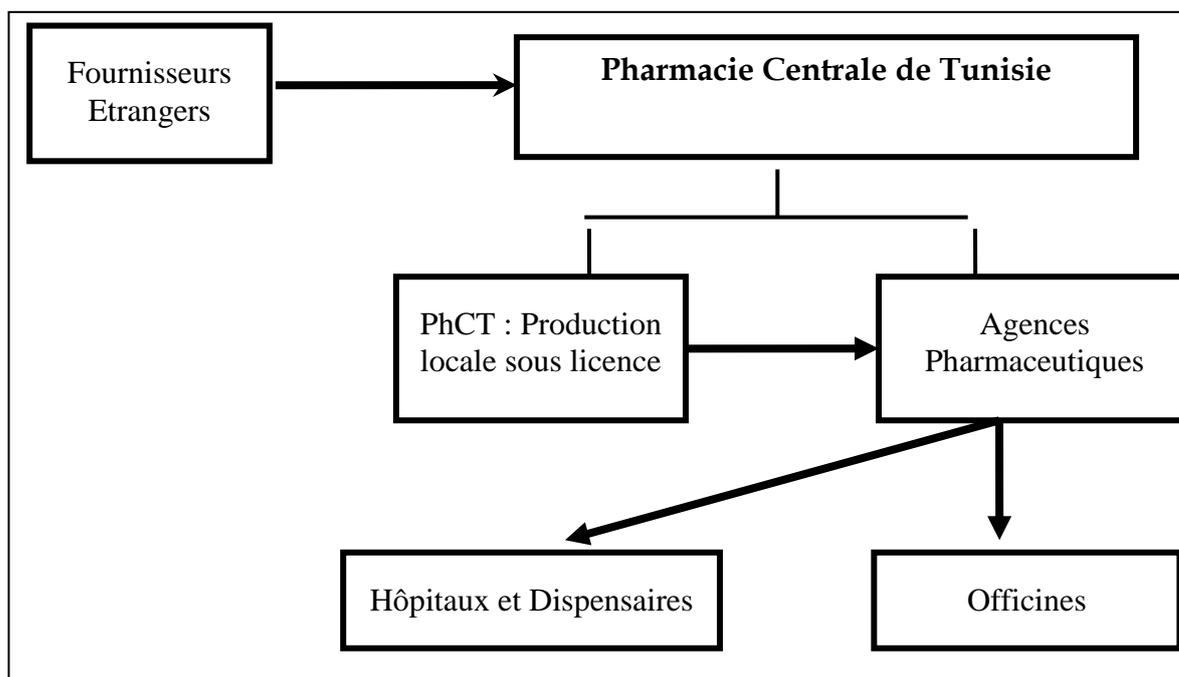
- Ensuite, après quelques années d'interrogation sur l'avenir de la pharmacie d'officine et de la grossisterie privée, fut promulguée la loi organique 73-55 du 3 août 1973, qui gère encore, avec les amendements adoptés depuis, la profession pharmaceutique et particulièrement l'exercice officinal privé. Parmi les apports de cette loi, figure l'abolition de la clause interdisant l'installation dans les villes et banlieues de Tunis, Bizerte, Sousse et Sfax si le postulant n'a pas antérieurement exercé dans un service de la Santé Publique pendant une période minimum de deux années consécutives.

Source : OMS (2003b)

En vue de réglementer le secteur de distribution pharmaceutique, l'Etat tunisien a décidé d'instituer un organisme national qui a pour vocation d'assurer l'importation et la distribution des produits pharmaceutiques et de garantir leur accessibilité de façon égalitaire aux consommateurs sur tout le territoire tunisien.

Cette mission a été confiée à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Tunisie, appelée depuis 1958 et jusqu'à nos jours, par la Pharmacie Centrale de Tunisie (PhCT). Ainsi, elle assure l'importation des médicaments de l'étranger et garantit leur distribution sur le territoire tunisien à travers ses dépôts de médicaments, appelés « *agences pharmaceutiques* » ouverts depuis 1957 dans les régions dépourvues d'officines (OMS, 2003b) (schéma 3.4).

Schéma 3.4 Le Circuit de Distribution des Médicaments en Tunisie de 1958 à 1986



Source : à partir de (OMS, 2003b)

Son objectif principal étant d'assurer la distribution des médicaments dans tout le territoire tunisien et de palier aux retombées du départ progressif des pharmaciens français, la PhCT joue dès lors, non seulement le rôle de l'importateur et du distributeur *exclusif*, mais également et jusqu'aux trente dernières années, du fabricant local *exclusif* de médicaments sous licence.

Cette exclusivité a été reconnue par le décret-loi n°61-2 du 16 janvier 1961 organisant la PhCT et lui donnant le statut d'un établissement public à caractère industriel et commercial et, en vertu duquel, la PhCT est définie comme le « *monopole de l'importation de toutes les spécialités pharmaceutiques étrangères, non représentées en Tunisie à la date de la publication du présent décret-loi, ainsi que la représentation des produits qu'elle pourrait obtenir par la suite* » (JORT, 1961⁹⁰ ; OMS, 2003, p.19). Le monopole de la PhCT sur l'importation des médicaments devient total en 1964 et ne s'est transformé en un monopole de droit qu'en vertu de la loi du 3 Août 1973. Les laboratoires de fabrication de la PhCT se sont développés à partir de 1965 via le

⁹⁰ Décret-loi n°61-2 du 13-01-1961
<http://www.cnudst.rnrt.tn/cgi-bin/wwwi32.exe/%5Bin=C%3a/sources/appli/jort.06/lire.in%5D/>

recrutement de jeunes pharmaciens tunisiens qui n'ont pas réussi à intégrer le secteur privé (officines, grossisteries).

Au niveau de la production, les laboratoires de la *Sopropa*, qui avaient racheté les laboratoires *Maurice Taïeb* ont été fermés par décision du secrétariat d'Etat à la santé Publique puis ré-ouverts à la suite d'interventions du Conseil de l'Ordre et du Syndicat National des Pharmaciens de Tunisie pour une courte période. Des prémices d'une industrie pharmaceutique se manifestent dans l'activité de la PhCT, de la *Sopropa* et des laboratoires *Taïeb*. Ces laboratoires fabriquaient des médicaments courants tels que : *Migrex, Echiffa, Kalmine, Aspirine ...* etc. En novembre 1960, les actionnaires de la *Sopropa* ont créé un établissement de grossiste répartiteur, *l'Uniphar*. En l'absence de structure de contrôle (suite à la suppression du Syndicat Nationale des Pharmaciens de Tunisie), ces entreprises ont été dissociées, faisant ainsi de la PhCT l'unique fabricant de médicaments en Tunisie jusqu'aux années 1980.

Au sein de la PhCT, diverses formes pharmaceutiques ont été mises en fabrication par les pharmaciens tunisiens en collaboration avec des pharmaciens industriels tchèques recrutés dans le cadre de la coopération bilatérale : comprimés (aspirine, sulfamides, antitussifs), dragées (*Oxytétracycline, Orécycline, complexes vitaminiques...*), sirops, injectables (vitamines, morphine, antispasmodiques...), suppositoires (*Eucamphine, Cébaspirine, Glycérine...*), pommades (antibiotiques, anti-révolusives...), solutés massifs... etc. La gamme des produits fabriqués s'était particulièrement développée à la fin des années 1960. La PhCT a alors construit une usine dans la zone industrielle de Ben Arous, à quelques dizaines de kilomètres du siège pour pouvoir assurer le développement de son industrie, dans des conditions favorables. Le transfert des laboratoires de fabrication a eu lieu à la fin de 1970.

A partir des années 1980, un dispositif destiné à la réglementation des médicaments à usage humain (loi 85-91 du 22 novembre 1985) a été mis en œuvre en vue de réglementer le processus de production des médicaments depuis les étapes en amont (licence d'exploitation des établissements) jusqu'aux étapes en aval de sa fabrication (commercialisation, dépôt du dossier d'enregistrement et délivrance de l'AMM).

Outre le développement des compétences locales, la crise politico-économique en Tunisie au début des années 1980, manifestée par l'épuisement des réserves en devises,

l'asphyxie de l'activité économique locale et la déstabilisation du régime politique, sont autant de facteurs qui ont requis l'intervention des institutions externes, la Banque Mondiale et le Fonds Monétaire International (FMI), pour relancer l'économie tunisienne. L'ensemble de ces mesures a été adopté par la Tunisie en 1986 dans le cadre du Plan d'Ajustement Structurel (PAS) (Yacoub, L., 2008a ; 2008b).

Cette date constitue un tournant dans l'évolution du secteur pharmaceutique tunisien, qui dans le cadre du mouvement de libéralisation économique et de la privatisation industrielle, a été ouvert à l'investissement privé, marquant la naissance d'une « *industrie* » pharmaceutique tunisienne.

3.1.2-Naissance et développement de l'industrie pharmaceutique tunisienne (depuis 1986)

Depuis les vingt dernières années, l'industrie pharmaceutique tunisienne connaît un développement notable marqué, en l'occurrence, par la multiplication du nombre de laboratoires de médicaments, la croissance du marché, l'augmentation du taux de couverture locale, la dynamisation de l'investissement local (3.1.2.1). Ce développement a lieu dans le cadre d'une politique industrielle qui vise à combiner deux objectifs, *a priori* contradictoires, que sont la libéralisation économique et la protection et l'encadrement d'une industrie pharmaceutique naissante (3.1.2.2).

3.1.2.1- Evolution de la production et du marché pharmaceutique en Tunisie depuis 1987

Si la politique de *tunisification* de l'économie s'est traduite par une quasi-nationalisation du secteur pharmaceutique local jusqu'aux années 1970, la crise économique aigue qu'a connue le pays au début des années 1980 a requis la mise en place, en 1986, d'une politique d'extraversion économique manifestée par l'ouverture sur l'investissement privé national et étranger et sur le commerce international. Bien que cette reconversion se soit traduite par la dynamisation du tissu industriel local (3.1.2.1.1) et par la croissance de la production pharmaceutique en Tunisie (3.1.2.1.2), le marché tunisien du médicament demeure notablement dépendant des importations (3.1.2.1.3).

3.1.2.1.1- Evolution des structures de production pharmaceutique en Tunisie

En 1989, la PhCT a délégué son activité de production à la *Siphat* (Société des Industries PHArmaceutiques de Tunisie) ; unique unité publique de fabrication de médicaments en Tunisie⁹¹. En revanche, le rôle de monopsonne d'importation de la PhCT a été maintenu et confirmé par la loi N° 90-105 du 26 Novembre 1990. Ainsi, jusqu'à l'année 1989, le secteur pharmaceutique en Tunisie était composé de trois unités de production, toutes publiques : la *Siphat* (médicaments à usage humain), l'Institut Pasteur de Tunisie (vaccins, sérums et allergènes) et la *Sovetex* (Société tunisienne des produits vétérinaires et d'exportation).

Conformément aux objectifs du VII^{ème} plan quinquennal de développement (1987-1991), l'accent est mis sur l'augmentation du taux de couverture en médicaments et ce, à travers l'accroissement de la participation du secteur privé dans la production pharmaceutique locale.

L'année 1989 représente une date importante de l'évolution de l'industrie pharmaceutique tunisienne, qui, outre la création de la *Siphat*, marque l'entrée en production de la première société pharmaceutique privée « *Adwya* » : « *doyen des laboratoires privés tunisiens, Adwya, créé en 1983 par la famille El-Materi, est entré en production l'année même de la libéralisation du secteur, en 1989* » (Ghozali, 2009).

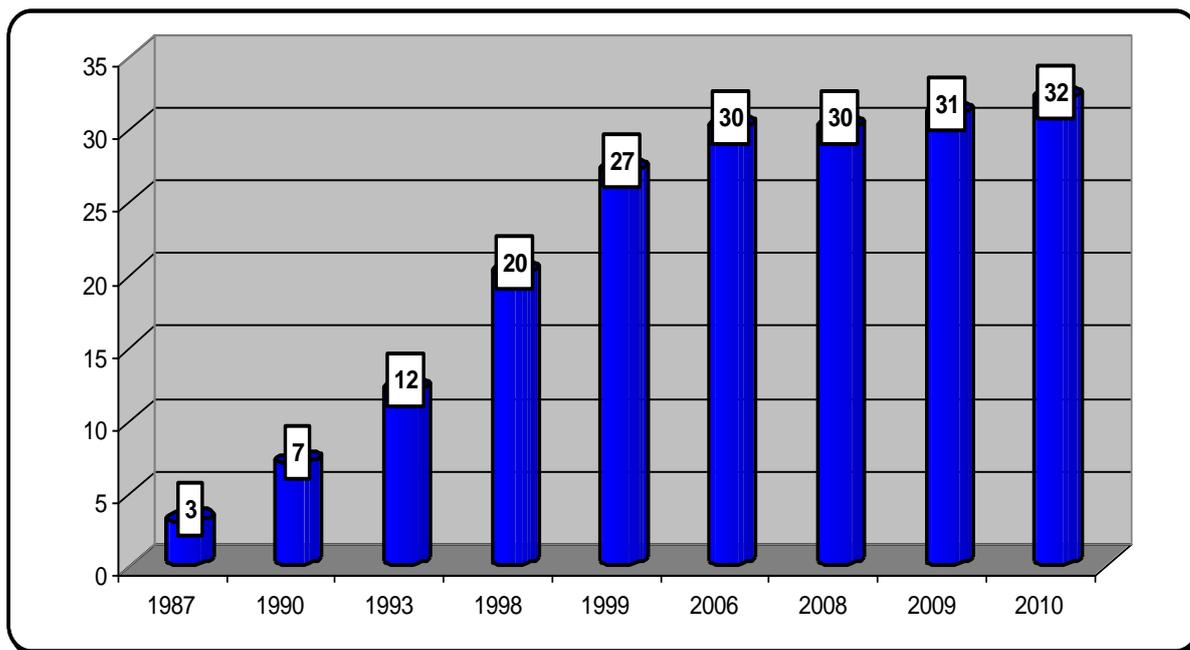
Dès lors, d'autres laboratoires privés tels que *Saiph* (la Société Arabe des Industries Pharmaceutiques) en 1993 et *Teriak* et *Medis* en 2000⁹². L'ouverture du secteur à l'investissement privé s'est traduite par un accroissement notable du nombre de

⁹¹ « Dans les années 1960, le seul laboratoire pharmaceutique privé de Tunisie à l'époque, la *Soproph*a (Société des Produits Pharmaceutiques), créé à Sfax par des pharmaciens officinaux en 1953, a dû cesser ses activités » (OMS, 2003b). Actuellement la *Soproph*a a repris son activité de distribution des produits pharmaceutiques dans la région de Sfax.

⁹² A l'instar d'*Adwya* (créé en 1983 et entré en production en 1989), la durée d'inactivité de *Saiph*, *Teriak* et *Médis* est estimé à environ cinq années en moyenne avant de lancer leurs productions. Cet écart s'explique par la longueur des démarches administratives pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). A titre d'exemple, le laboratoire *Teriak*, créé en 1996, n'a obtenu sa première AMM qu'en juin 2000 (Ghozali, 2009).

laboratoires pharmaceutiques locaux, passant de 3 en 1987 à 32 actuellement⁹³ (graphique 3.12).

Graphique 3.12 Evolution du Nombre de Laboratoires fabricants de Médicaments en Tunisie (1987-2010)



Source : Ministère de la Santé Publique de Tunisie ; Ghozali (2009).

Les entreprises pharmaceutiques en Tunisie se classent en 26 laboratoires de médicaments à usage humain et six laboratoires de fabrication de médicaments à usage vétérinaires -la *Sovetex* et cinq unités privées) (API, 2008 ; MSP, 2008).

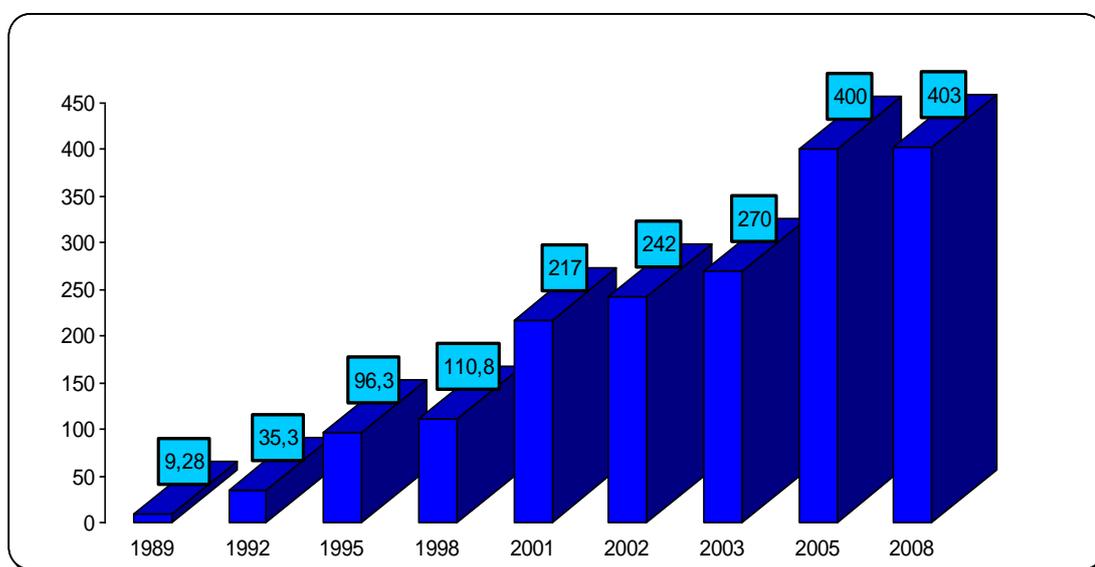
Outre les investissements privés nationaux, la libéralisation des IDE a attiré 7 multinationales pharmaceutiques étrangères de renommés, à savoir *Pfizer*, *Bioména* (entreprise de biotechnologies pharmaceutique canadienne), *Sanofis-Aventis*, *Winthrop*

⁹³ Au sens large, l'industrie pharmaceutique tunisienne compte 42 laboratoires pharmaceutiques : 32 spécialisés dans la fabrication de médicaments et 10 dans la production de dispositifs médicaux (API, 2008).

*Pharma, BMS-UPSA, Pierre Fabre Médicaments Production et Ceva Interchem (spécialisé dans les médicaments à usage vétérinaire)*⁹⁴.

Comme illustré dans le graphique ci-dessous, le volume des investissements cumulés dans le secteur pharmaceutique en Tunisie s’est considérablement accru sur les vingt dernières années, passant de 9,28 millions de dinars tunisiens en 1989 à 403 millions de dinars en 2008, soit une multiplication par 43.

Graphique 3.13 Investissements Pharmaceutiques Cumulés en Tunisie (millions de dinars)



Source : à partir de Ministère de la Santé Publique de Tunisie

La composition de ces investissements montre le rôle important joué par les investissements étrangers dans le développement de l’industrie pharmaceutique tunisienne ; les filiales des laboratoires étrangers sont responsables de 40% du cumul des investissements pharmaceutiques en Tunisie en 2005 et aux alentours de 60% du chiffre d’affaires de la production locale (**Lanouar, 2006**).

Parallèlement, la multiplication du nombre d’unités de production a été accompagnée d’un accroissement notable du chiffre d’affaires de l’industrie pharmaceutique tunisienne ayant atteint 540 millions de dinars en 2008 et 630 millions de dinars en

⁹⁴ Les laboratoires pharmaceutiques nationaux et étrangers installés en Tunisie seront analysés en détail dans le cadre du quatrième et du cinquième chapitre.

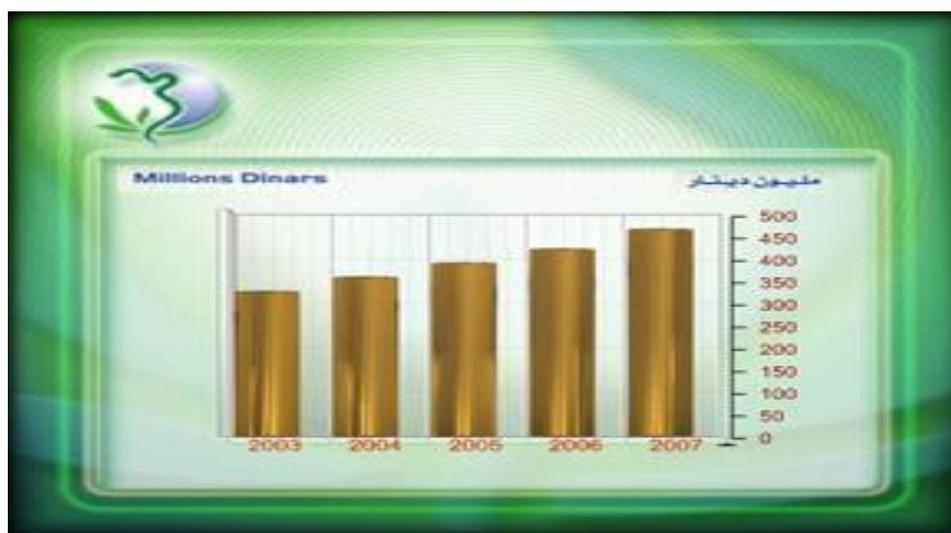
2009, contre moins de 15 millions de dinars en 1990, soit une multiplication respective par 36 et 42 (**Ghozali, 2009**).

3.1.2.1.2- Croissance soutenue du marché pharmaceutique tunisien

La multiplication du nombre de structures de production locales s'est associée à une croissance notable du marché pharmaceutique tunisien, soit une moyenne de 13% sur la période allant de 1998 à 2008, contre un taux mondial de 7% (**MSP, 2008**).

Ce marché a été, en effet, estimé à 462 millions de TND en 2007, contre 330 millions de TND en 2003, soit une progression de 40% (graphique 3.14). En 2009, il est passé à 536 millions de TND dont 75% constitue la part du marché officinal (**API, 2008 ; PhCT, 2009**).

Graphique 3.14 Evolution du CA des Médicaments en Tunisie (2003-2007)



Source : Pharmacie Centrale de Tunisie (2009)

Depuis l'ouverture du secteur à l'investissement privé, les capacités de production des laboratoires pharmaceutiques tunisiens se sont nettement développées. Ceci apparaît dans la croissance notable de la production locale sur les vingt dernières années à un taux annuel supérieur à 8% et ayant atteint 50% en valeur en 2009 contre 8% en 1987⁹⁵.

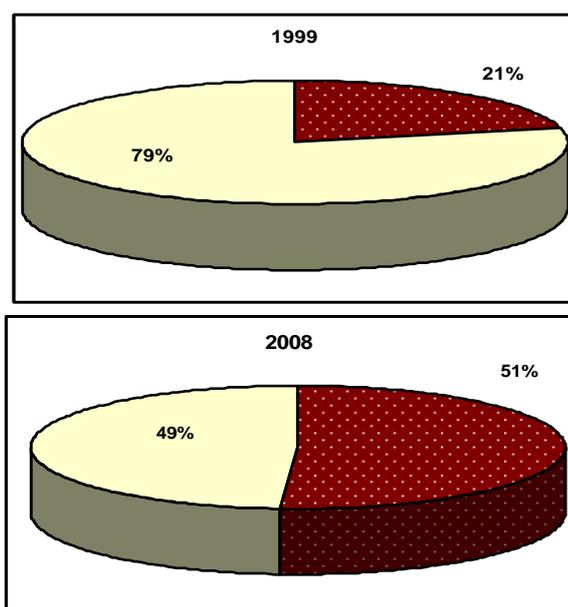
⁹⁵ Selon le Ministère de la Santé Publique, la production locale en volume représente 57% du marché tunisien pour cette même année. L'écart au niveau de la part de marché s'explique par l'écart de prix entre les médicaments importés (plus chers) et les médicaments fabriqués localement dont 61% sont des génériques et donc à prix moins élevés.

La part des médicaments génériques dans la production locale ne cesse d'augmenter, atteignant 51% en 2008, contre 21% en 1999 (graphique 3.15)

L'accroissement du taux de couverture locale du marché pharmaceutique tunisien répond aux impératifs d'une politique industrielle mise en place depuis le début des années 1990 et combinant un objectif d'import-substitution et de promotion des exportations de médicaments⁹⁶.

En revanche, malgré leur notable croissance, la part des génériques demeure inférieure à l'objectif de 60% à l'issue de l'année 2009 fixé par l'Etat. L'écart entre l'objectif fixé et la réalisation peut s'expliquer par le ralentissement léger de la croissance des médicaments génériques (de 13% entre 1999 et 2005 à 11% entre 2005 et 2007) (**MSP, 2008 ; Ghozali, 2009**) et qui s'explique à son tour, en partie, par l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments en Tunisie et donc la réduction du nombre de molécules cibles pour les génériqueurs tunisiens.

Graphique 3.15 Structure de la production locale de médicaments en Tunisie (1999-2008)



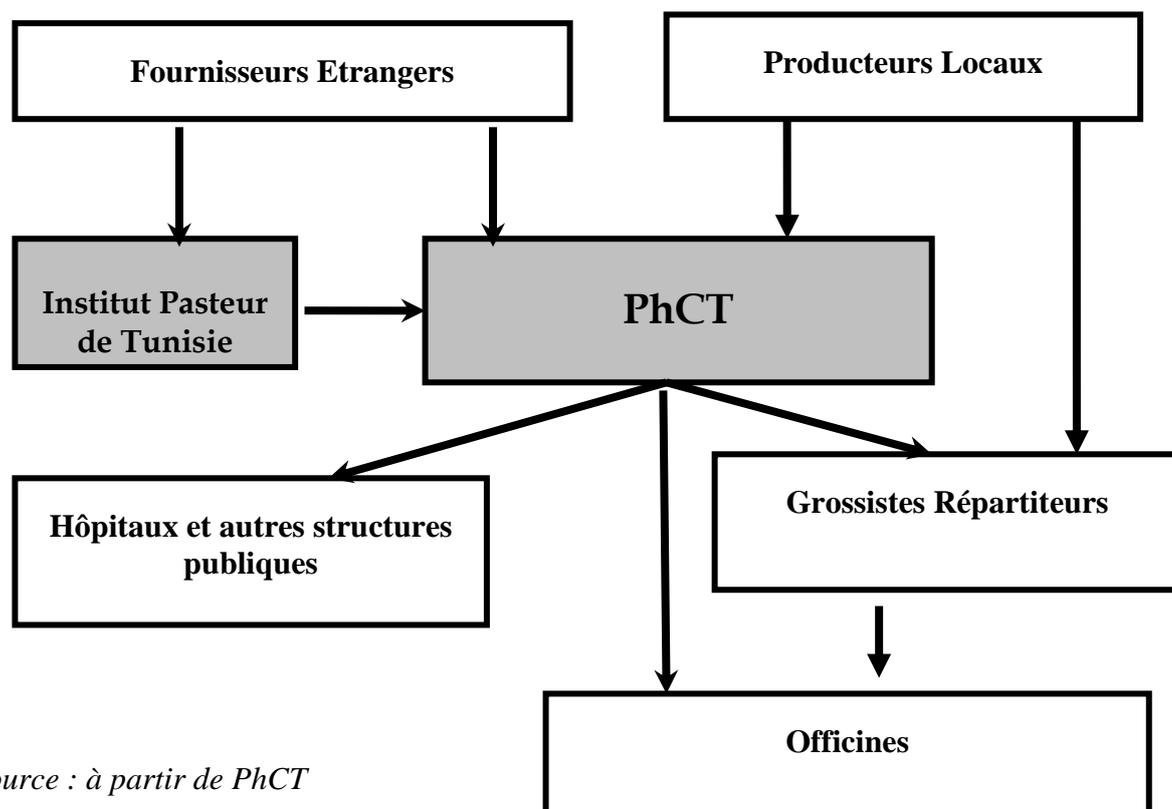
■ Génériques □ Sous licences

Source: Ministère de la Santé Publique

⁹⁶Le contenu et les instruments de la politique industrielle en Tunisie depuis 1987, sont analysés dans le paragraphe 3.1.2.2.

Jusqu'aujourd'hui, le marché pharmaceutique tunisien demeure donc très dépendant des importations (50%), dont la gestion incombe exclusivement à l'Etat, à travers la PhCT pour les médicaments et l'Institut Pasteur de Tunisie pour les vaccins et allergènes. Depuis 1989, la PhCT assure le monopsonne d'importations et le monopole de distribution des médicaments sur le marché tunisien (Schéma 3.5)

Schéma 3.5 Le circuit de distribution des médicaments et des vaccins et allergènes en Tunisie (depuis 1989)



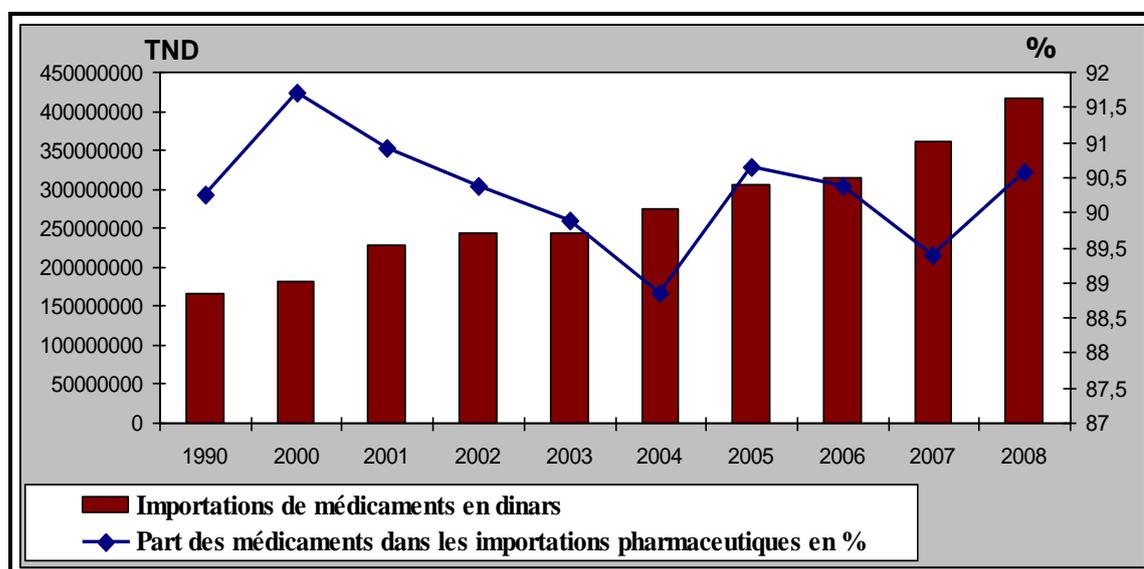
Source : à partir de PhCT

Ainsi, la PhCT joue un rôle pivot dans l'industrie pharmaceutique tunisienne. Elle se présente comme une centrale d'achat auprès de l'Institut Pasteur, des fournisseurs étrangers et des fabricants locaux et a pour mission d'assurer la distribution des médicaments et vaccins et allergènes aux hôpitaux et autres structures publiques de santé (les polycliniques de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale – CNSS), aux grossistes répartiteurs et aux officines. Depuis la réforme de la structure de la Pharmacie Centrale de Tunisie en 1990, les grossistes répartiteurs sont autorisés de s'approvisionner directement auprès des producteurs locaux de médicaments sans l'obligation de passer par la PhCT.

3.1.2.1.3- Dépendance du marché pharmaceutique tunisien vis-à-vis des importations

En dépit de l'accroissement notable du taux de couverture locale, la croissance du secteur pharmaceutique tunisien reste tributaire des importations, leur volume ayant évolué à un taux annuel de 15% en 1990-2008. En valeur, elles se sont accrues de 150% sur les dix dernières années, passant de 183 millions de dinars en 1999 à presque 460 millions de dinars en 2008 (graphique 3.16).

Graphique 3.16 Evolution des Importations de Médicaments en Tunisie - en valeur (1990-2008)



Source : Auteure, d'après INS (2009b)

Le graphique ci-dessus montre que les importations de médicaments sont majoritaires dans les importations pharmaceutiques tunisiennes, avec une part relativement stable aux alentours de 90% sur la période 1990-2008. Exprimées en volume, les importations de médicaments ne représentent que 49% du total des importations pharmaceutiques tunisiennes. Ceci s'explique par un coût plus élevé du médicament par rapport aux autres produits pharmaceutiques.

En outre, si l'augmentation de la production locale compense les importations de certains médicaments, l'évolution des besoins du marché local se traduit par la persistance de l'importation de certains médicaments qui ne peuvent être fabriqués

localement soit en raison de l'insuffisance des capacités humaines, financières et techniques requises, soit en raison de la brevetabilité. En effet, l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments en Tunisie depuis Janvier 2006, restreint le nombre des molécules légalement généricables, ce qui implique l'accroissement des importations⁹⁷ et explique le coût croissant des médicaments importés⁹⁸.

Les importations sont, en effet, majoritairement des princeps⁹⁹ en provenance des pays développés. En dépit du recul des importations en provenance de la France, sa part demeure nettement majoritaire (45% en 2008) (**Ghozali, 2009**) contre 69,9% en 2001 (**Lanouar, 2006**). Ce recul est compensé par l'accroissement de la part de la Suisse et en second lieu de l'Italie, du Danemark, du Royaume-Uni et de l'Allemagne (**Ghozali, 2009**).

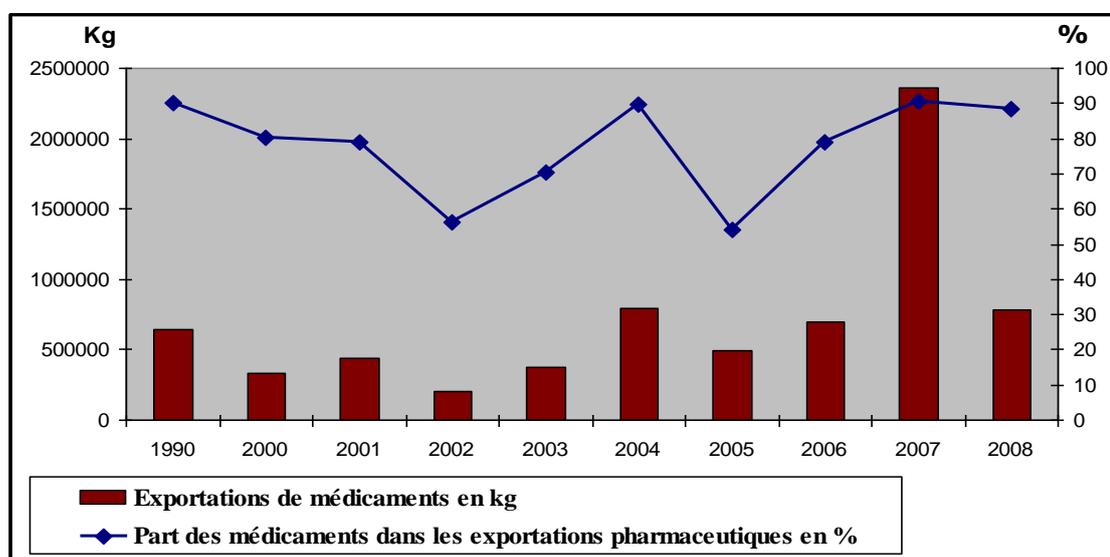
En dépit de la croissance et de la qualité des génériques tunisiens (**Fuguet et al., 2006**), les exportations ont connu une évolution instable et ne constituent que 7% de la production. Depuis 1990, cette évolution montre, en effet, des phases de croissance alternées avec des phases de déclin. Alors qu'elles se sont accrues au début des années 1990, grâce à l'activité des laboratoires étrangers totalement ou partiellement exportateurs (*Aventis, BMS-UPSA et Ceva-Interchem*), depuis les années 2000, leur croissance trace une courbe en dents de scie avec des pics (en 2001, 2004 et 2007) et des déclinés (2002, 2005 et 2008) (graphique 3.17).

⁹⁷ L'historique et les caractéristiques de la brevetabilité des médicaments en Tunisie ainsi que ses impacts sur la production et sur l'innovation pharmaceutique locale, sont analysés en détails à partir de la section suivante.

⁹⁸ L'inflation des prix des médicaments importés s'explique également par la dépréciation du dinar tunisien par rapport à l'euro (monnaie de facturation des importations tunisiennes de médicaments en provenance de l'Europe).

⁹⁹ En 2001, les génériques ont représenté 12% des importations de la Tunisie (**OMS, 2003a**). Cette part est, toutefois, en décroissance qui s'explique par le développement des capacités de production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ce qui permet la substitution de ces importations par des génériques locaux.

Graphique 3.17 Exportations Pharmaceutiques et des Médicaments en Tunisie en volume (1990-2008)



Source : à partir de l'INS (2009b)

L'instabilité des exportations de médicaments tunisiens depuis 2007, s'explique non seulement par des facteurs liés aux laboratoires pharmaceutiques exportateurs, mais également de la situation politico-économique des marchés d'exportation. Les exportations tunisiennes de médicaments sont destinées principalement à 23 pays, dont certains pour des raisons de conjoncture politique (notamment l'Iraq), d'autres d'ordre géographique (Maroc, Lybie, Algérie) et d'autres pour des considérations historico-économiques (la France et la Suisse). Parmi ces 23 pays, six seulement accaparent plus de 85% de ces exportations ; la Lybie au premier rang, avec 40,5%, suivie par la France avec 15,8%, la Suisse (9,8%), le Maroc (8,7%), l'Algérie (7,8%) et l'Iraq (4,1%). Le reste des exportations (soit 13,3%) est principalement destiné à quelques pays du moyen orient et de pays de l'Afrique Sub-saharienne (MSP, 2008).

De façon générale, les exportations pharmaceutiques tunisiennes marquent une stabilité depuis 2007. Cette stabilisation s'explique, d'une part, par l'ancrage de la qualité des génériques tunisiens sur les marchés voisins (ce qui explique que ces exportations n'ont pas chuté depuis 2007), d'autre part, par la saturation de ces marchés et l'inaccessibilité aux marchés européens pour des raisons de normes de qualité (ce qui explique que ces exportations n'ont pas augmenté depuis 2007). Par ailleurs, avec l'installation et l'entrée en production récemment de nouvelles filiales étrangères exportatrices, telles que

Pierre-Fabre (dont les exportations représentent 50% de ses ventes) et *Winthrop Pharma*, la part des exportations tunisiennes de médicaments est supposée s'accroître. En outre, la production, les importations, les exportations et l'innovation pharmaceutique sont des variables qui répondent à l'évolution et aux objectifs de la politique industrielle mise en place par l'Etat tunisien en vers le secteur pharmaceutique.

3.1.2.2- Objectifs et instruments de la politique industrielle tunisienne : impact sur l'industrie pharmaceutique locale

Le contenu de la politique industrielle envers le secteur pharmaceutique correspond à des mesures ciblant aussi bien la demande (à travers une politique de santé encourageante) (3.1.2.2.1) que l'offre (mesures réglementaires ayant pour objectif d'appuyer les capacités de production et d'innovation des laboratoires pharmaceutiques locaux) (3.1.2.2.2).

3.1.2.2.1- Mesures de relance de la demande : une politique de santé favorable

Outre l'évolution de la structure productive du secteur, la croissance soutenue du marché pharmaceutique tunisien s'explique aussi par la transformation de la structure d'âge (vieillesse de la population) et des besoins sanitaires de la société tunisienne (i) et par la généralisation des services de la santé et de la protection sociale en Tunisie (ii).

i) La politique de santé en Tunisie : levier de la demande pharmaceutique locale

En termes de taille, le marché pharmaceutique tunisien est relativement exigu (environ le 1/20^{ème} du marché français). Mais, depuis les années 1980 et sous l'effet conjugué et cumulatif de changements sociopolitiques, il marque un potentiel de croissance notable ce qui constitue un facteur d'attractivité important pour les laboratoires pharmaceutiques nationaux et étrangers. A côté de l'éducation, L'Etat tunisien accorde une attention particulière au secteur de la santé. Ces deux secteurs sont complémentaires dans l'institution d'une « culture sanitaire citoyenne » qui remplacerait les méthodes de traitements traditionnels, parfois rituels. A un premier niveau, la loi n°91-63 du 29

Juillet 1999 relative à l'organisation sanitaire, définit les objectifs de la politique de santé en Tunisie et qui s'articulent autour de trois principes de base (JORT, 2009) :

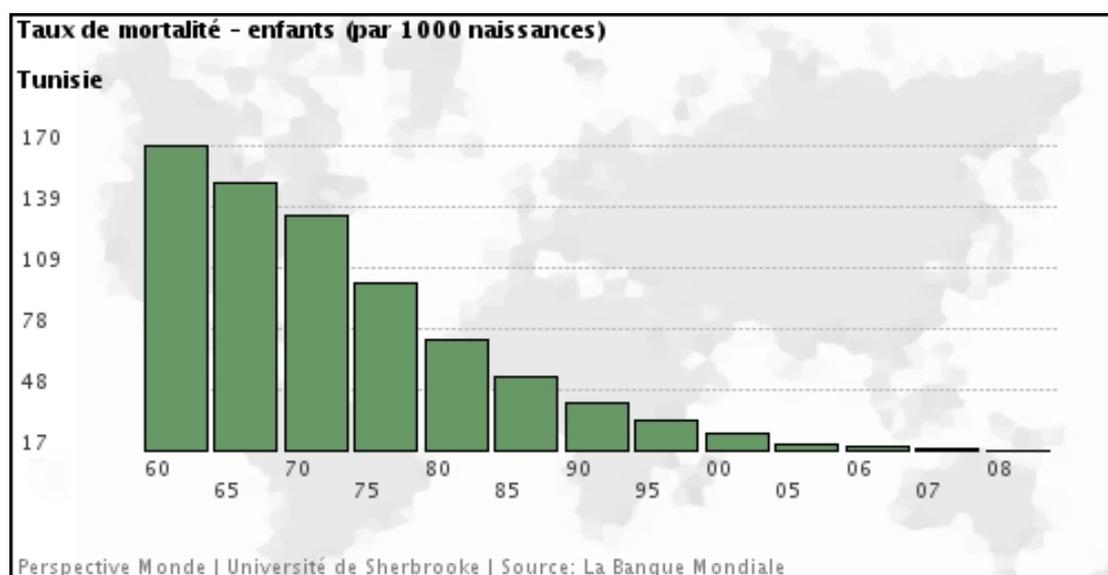
- La protection de la santé est un droit reconnu à toutes les personnes et dans les meilleures conditions possibles ;
- Une répartition géographique équitable des structures publiques de santé sur le territoire national ;
- La primauté de la quantité et surtout de la qualité des services de santé et l'importance du progrès technologique dans le domaine médical.

A un deuxième niveau, des mesures d'encouragement à la demande ont été concrétisées par la réforme du système de sécurité sociale en juillet 2007. L'Etat fixe le prix de remboursement à celui du générique le moins cher sur le marché tunisien, comme a été souligné par le Président Directeur Général de la CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie¹⁰⁰) : « nous remboursons sur la base du générique le moins cher. S'il n'existe pas de générique, on rembourse le princeps » (Ghozali, 2009). Cette réforme répond, d'une part, à un objectif de promotion de la production locale, notamment de génériques, d'autre part, à un objectif de généralisation de l'assurance maladie à la population tunisienne.

ii) L'amélioration de la situation sanitaire en Tunisie

A la fois vecteur et conséquence d'une politique de santé efficace et généralisée, l'amélioration de la situation sanitaire en Tunisie se manifeste dans des indicateurs de développement social comme, par exemple, le taux de mortalité infantile, passant de 17‰ en 1960 à 4,8‰ en 1985, soit une division par 3,5. Comme le montre le graphique ci-dessous, ce taux a diminué davantage depuis la fin des années 1980, passant de 4‰ en 1990 à 2,34‰ en 2008 (graphique 3.18).

¹⁰⁰ LA CNAM a été créée en 2007 de la réunification de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale (CNSS) et la Caisse Nationale de Retraite et de Prévoyance Sociale (CNRPS).

Graphique 3.18 Taux de Mortalité Infantile en Tunisie (par 1000 naissances)

Source : *Perspective Monde* (2007)

De même, l'espérance de vie à la naissance en Tunisie, qui constitue un indicateur significatif de la situation de santé, augmente continuellement depuis la fin des années 1950, de 48,1 ans en 1960 pour atteindre 75 ans en 2008 (**Perspective Monde, 2010**).

L'évolution de ces indicateurs, est à la fois vecteur et conséquence de la croissance notable des dépenses d'hygiène et soins en Tunisie. L'enquête sur « le budget, la consommation et le niveau de vie des ménages », menée par l'Institut National de la Statistique (INS) en Tunisie, montre une augmentation notable de la part de « l'hygiène et soins » dans le budget de consommation des tunisiens au cours des années, ayant atteint 10,3% en 2005, soit presque le double des 5,4% enregistrés en 1975 (Tableau 3.8).

Tableau 3.8 Structure des Dépenses des Ménages selon les Fonctions de Consommation
(en %)

Année	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Alimentation	41.7	47.9	39.0	40.0	37.7	38.0	34.8
Habitation	27.9	29.0	27.7	22.0	22.2	21.5	22.8
Habillement	8.8	8.5	6.0	10.2	11.8	11.1	8.8
Hygiène et soins	5.4	5.7	7.0	8.7	9.6	10.0	10.3
Transport ¹⁰¹	4.7	4.9	9.0	7.7	7.8	8.6	10.7
Télécommunication				0.5	0.9	1.1	3.7
Enseignement	8	7.7	8.9	2.3	2.7	2.9	2.8
culture et loisir				6.2	6.2	5.8	5.6
Autres dépenses	3.5	2.5	2.4	2.4	1.1	1.0	0.5
Total	100		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Source : Institut National de la Statistique (INS, 2009a)

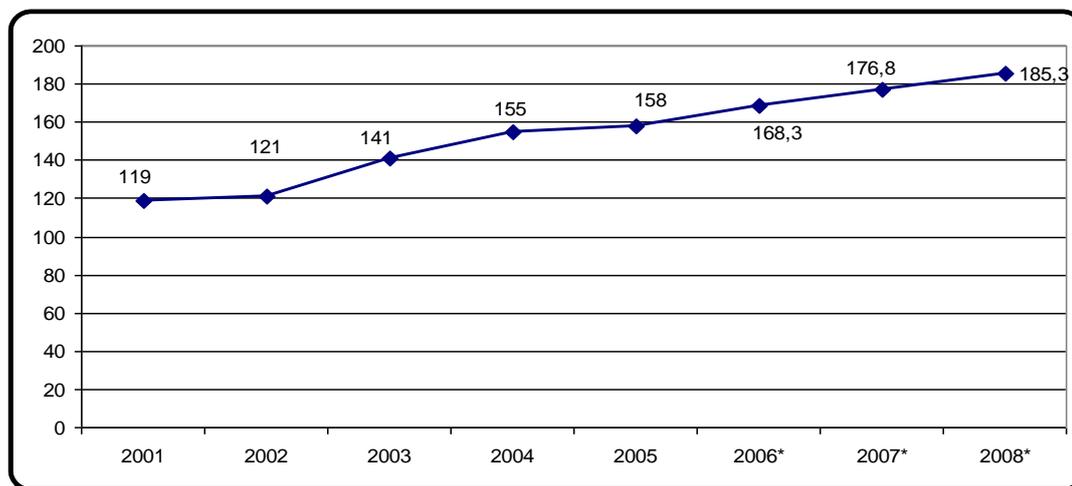
Parmi les dépenses en « hygiène et soins », les dépenses de santé par habitant en Tunisie ont atteint 126,7€ en 2008, soit une hausse de 56% par rapport à 2000¹⁰² (graphique 3.19). Les dépenses en médicaments représentent 35,5% des dépenses annuelles de santé en 2008 (25,74% en 2003). En 2005, la part des dépenses annuelles en médicaments par habitant est aux alentours de 40 dinars ce qui représente 35,5% d'un total de 112 dinars de

¹⁰¹ Jusqu'à 1985, les dépenses de transport et de télécommunications sont regroupées dans la même rubrique. De même, les dépenses d'enseignement, d'une part et de culture et loisirs d'autre part, n'ont été répertoriées dans deux rubriques séparées qu'à partir de 1985. Cette fragmentation s'explique par l'accroissement de la part du budget consacré aux télécommunications ainsi que de celle consacrée à la culture et loisirs dans les dépenses de consommation des ménages en Tunisie. Cet accroissement s'explique à son tour aussi bien par le développement des techniques de l'information et de la communication en Tunisie depuis le début des années 1990 (ordinateurs, téléphonie, etc.) que par les mutations de la mentalité des tunisiens, conférant à la culture et aux loisirs une place de plus en plus importante dans leur mode de vie (théâtre, cinéma, tourisme -notamment interne-, etc.).

¹⁰² Les dépenses de santé par habitant sont de 70,5€ au Maroc et de 64,8€ en Egypte (OMS, 2009).

dépenses de santé et 24,5% des dépenses de soins¹⁰³. Egalement, les médicaments accaparent la part majoritaire dans le budget consacré à l'hygiène et soins en 2000, avec une part de 23,3% et de 21,1% en 2005 (INS, 2007).

Graphique 3.19 Evolution des Dépenses de Santé par habitant en Tunisie (en \$)



Source : à partir de *Perspective Monde (2010)* et *OMS (2009)*

Globalement, la consommation nationale en médicaments, passant de 346 millions de dinars en 1999 à 440 millions de dinars en 2003, représente 25,74% du total des dépenses de santé en Tunisie évaluées à 1367 millions de dollars en 2003, soit 1708,75 millions de dinars¹⁰⁴ (Lanouar, 2006). Par ailleurs, l'évolution des dépenses totales de santé, en pourcentage du PIB, montre une légère diminution de 5,8% en 2001 à 5,3% en 2008.

La décentralisation des services de santé, le vieillissement progressif de la population (vecteur et conséquence d'une politique sanitaire réussie) et les mutations des besoins de la demande locale, sont autant de facteurs qui expliquent l'évolution quantitative et qualitative de la consommation des médicaments en Tunisie. En effet, la morbidité due aux maladies infectieuses et parasitaires (bilharziose, trachome, tuberculose, etc.) qui est en régression substantielle, est associée à une hausse de la consommation d'anti-

¹⁰³ Les dépenses de soins regroupent les dépenses de santé et les dépenses de soins personnels, tels que les produits d'entretien personnels (INS, 2007).

¹⁰⁴ Les dépenses totales de santé regroupent le secteur privé et le secteur public et comprennent aussi bien les dépenses des services de santé préventive que celles des services de santé curative, les dépenses de planification familiale et de nutrition, les dépenses de services d'urgences, les dépenses en produits pharmaceutiques (dispositifs médicaux et médicaments) (INS, 2007 ; *Perspective Monde*, 2007).

infectieux, de médicaments destinés aux troubles de l'appareil digestif et du système nerveux (plus de 50% du marché des médicaments tunisien).

Depuis les années 1970, la Tunisie marque, en effet, une transition épidémiologique, progressive repérable via la hausse de la demande de médicaments de cardiologie, d'angiologie, de cancérologie, de métabolisme, de nutrition ainsi que de traitements esthétiques (anti-obésité, blanchissement de dents, etc.). Les transformations de la structure de la société tunisienne et des besoins sanitaires de la population, se traduisent par des transformations de la structure de l'offre sur le marché pharmaceutique local. Ainsi, la production de médicaments évolue en réponse aux nouveaux besoins de la société tunisienne en privilégiant les classes thérapeutiques les plus demandées. Ceci est d'autant plus remarquable que le secteur est mené par des laboratoires pharmaceutiques privés dont l'objectif s'articule autour de la rentabilité économique.

C'est ici qu'apparaît le rôle de l'Etat dans la combinaison de deux catégories d'objectifs contradictoires : public et privé. A travers la politique industrielle, l'Etat trace la trajectoire de l'investissement local. En Tunisie, l'évolution de la politique industrielle depuis 1987 marque un accent mis sur la promotion de l'industrie pharmaceutique locale tant en termes d'encouragement à la production et à l'exportation qu'en termes d'incitation à l'innovation.

3.1.2.2.2- Une politique industrielle d'appui aux laboratoires pharmaceutiques

« L'objectif ultime du PAS vise le passage d'une économie peu intégrée au marché mondial et fortement administrée à une économie intégrée et régulée par les mécanismes du marché » (**Bedoui, 1996**). Cette transition s'est traduite par un ensemble de réformes au niveau du cadre légal et réglementaire ainsi que du cadre institutionnel régissant le secteur pharmaceutique.

i) Objectifs et instruments de la politique industrielle envers le secteur pharmaceutique

L'analyse des apports des plans de développement économiques définis depuis l'adoption du PAS, nous permet de déceler deux catégories de politique industrielle en Tunisie (**Yacoub, L., 2008a ; 2008b**). La première, correspondant à la période 1987-

1996 s'articule autour d'un objectif d'ajustement libéral de l'économie tunisienne, alors que la deuxième (depuis 1997) vise un encadrement actif des entreprises industrielles.

Dans le cadre de la politique d'ajustement libéral, l'industrie pharmaceutique tunisienne s'est développée grâce à la mise en œuvre d'un cadre juridique et réglementaire équilibré en termes de rigueur et d'incitation. Néanmoins, elle constitue un modèle paradoxal d'une industrie qui s'appuie à la fois sur une présence forte de l'État (importation et distribution) et sur la promotion de l'investissement privé dans le secteur. Il s'agit donc d'une politique de « *patriotisme économique* » (**Tommaso et al., 2001**) ciblée sur la promotion de la production locale sous l'égide d'un cadre réglementaire rigoureux.

La concrétisation de l'appui de l'Etat à l'industrie pharmaceutique locale apparaît dans l'institution, en 1991, du « *système de corrélation* », en vertu du circulaire n°36/91 du 22 avril 1991, réformé et complété par le circulaire n°67-91 du 29 juin 1991 et par celui n°261-96 du 22 avril 1996. Ce système soutient la création, le démarrage et la relance d'une industrie pharmaceutique tunisienne qui répond au principe de la *théorie des industries naissantes* élaborée par **List (1841)**, et justifiant des mesures protectionnistes temporaires leur permettant de se développer à l'abri de la concurrence étrangère.

Sur une quinzaine d'années, les laboratoires pharmaceutiques tunisiens ont bénéficié de ce système pour faire face à la concurrence étrangère sur le marché national et construire une image de notoriété sur des marchés étrangers. En dépit de l'avantage comparatif de coût du travail en faveur des laboratoires tunisiens, les économies d'échelle favorisent les laboratoires étrangers (importations) en termes de compétitivité-prix. En même temps, la loi du 10 septembre 1996 (**JORT**) a été promulguée en vue d'encourager l'investissement pharmaceutique privé tant national (via l'autorisation de la sous-traitance entre laboratoires locaux) qu'étranger (via l'autorisation d'IDE à 100% de capital étranger et la facilitation en matière de rapatriement des bénéficiaires vers leurs pays d'origine).

Compte tenu de la particularité du médicament (étroitement lié à la santé publique), l'objectif de l'État tunisien est double : i) au niveau de la production, encadrer et protéger les industriels locaux des concurrents étrangers ; ii) au niveau de la demande,

maximiser l'accès de la population aux médicaments. C'est dans ce sens que le système de corrélation ne s'applique que sous deux conditions: i) les médicaments corrélés doivent être fabriqués localement et compétitifs en termes de prix (garantissant l'accessibilité-prix du médicament) ; ii) le(s) fabricant(s) du médicament corrélé doit(vent) justifier d'un stock minimum de trois mois de consommation (garantissant l'accessibilité-physique du médicament) (OMS, 2003b).

Le système de corrélation a ainsi constitué une barrière à l'entrée non tarifaire qui a exclu certains laboratoires étrangers du marché tunisien, comme le *Suisse Novartis*. Car malgré l'exigüité de ce marché, son fort potentiel de croissance et la solvabilité de la demande sont des facteurs attractifs aux laboratoires pharmaceutiques étrangers (investisseurs directs et exportateurs).

Malgré les pressions économiques étrangères¹⁰⁵ exercées sur le gouvernement tunisien notamment par (Ghozali, 2009), et qui ont amené la Tunisie à abolir le système de corrélation en 2007, une autre mesure protectionniste en faveur de l'industrie pharmaceutique locale reste en vigueur, à savoir, celle prévoyant l'accès avantageux aux marchés publics moyennant une marge de prix de 10% privilégiant le fabricant local à l'exportateur étranger.

De l'analyse des instruments de la politique industrielle tunisienne entre 1987 et 1996, apparaît que la Tunisie tente d'instaurer une juste balance entre la promotion de l'investissement pharmaceutique privé national et étranger et la protection des industriels locaux et la garantie de l'accessibilité aux médicaments. Cet objectif s'est affirmé dans le cadre d'une politique économique qui vise l'ouverture graduelle de l'économie tunisienne sur l'extérieur et qui s'est manifestée dans la signature en 1995 de l'accord de Libre-échange avec l'Union Européenne.

En effet, dans le cadre du IX^{ème} Plan de développement (1997-2001), la Tunisie a entamé une politique économique dont l'objectif ultime est l'intégration de l'économie tunisienne dans l'économie mondiale et le soutien des entreprises locales en vue de faire

¹⁰⁵ En particulier, l'Union-Européenne et les Etats-Unis ainsi que les grandes firmes pharmaceutiques et des structures administratives étrangères (comme le syndicat de l'industrie pharmaceutique de recherche américain - PhRMA).

face à la concurrence étrangère. Les orientations et les priorités de cette politique s'articulent autour de la diversification de l'économie afin d'accroître sa capacité à affronter la concurrence internationale, ce qui a nécessité une mise à niveau globale de l'économie, concrétisée par l'application du programme de mise à niveau (PMN) (Yacoub, L. 2008a ; 2008b). C'est ainsi qu'une politique industrielle d'encadrement actif a été mise en place en vue d'assurer la compétitivité des entreprises industrielles tunisiennes et ce, à travers des avantages visant aussi bien la réduction du coût initial de l'investissement (exonération de droits de douanes, prise en charge des dépenses d'infrastructure, etc.) que la valorisation des résultats de l'exploitation (telle que la déduction des impôts sur le bénéfice).

La politique industrielle d'encadrement actif

Au niveau de la production, l'Etat accorde des avantages d'ordre fiscal sous forme d'une exonération totale pour l'achat des matières premières et des articles de conditionnement importés et réduction des droits de douane pour les équipements ainsi qu'une TVA de 6 % au lieu de 16,82 %.

En matière de promotion des exportations, les investissements totalement ou partiellement exportateurs bénéficient de multiples incitations, dont l'exonération totale de l'impôt sur les bénéfices provenant de l'exportation pendant les 10 premières années d'activité et à titre de 50% à partir de la onzième année et la franchise des droits et taxes d'effet équivalent, pour la part des produits et biens destinés à l'export (biens intermédiaires importés ou acquis localement, matières premières, biens d'équipement importés n'ayant pas de similaires sur le marché local). Ces avantages qui s'appliquent à tous les secteurs industriels, sont associés à des avantages spécifiques au secteur pharmaceutique.

Dans le cadre d'un conseil interministériel tenu en septembre 2008, l'Etat tunisien a décidé de faire de la Tunisie un « *pôle d'exportations des produits de santé* » à l'horizon 2016. Un ensemble de mesures d'encouragement à la production locale et à l'exportation de médicaments a ainsi été mis en œuvre. Outre les avantages fiscaux et commerciaux, l'Etat accorde prix à la première entreprise pharmaceutique exportatrice au titre de l'année et à l'entreprise ayant enregistré le meilleur taux de croissance des

exportations au cours des trois années précédentes. Au titre de l'année 2008, ces deux prix ont été remis respectivement, au laboratoire tunisien « Saiph » et à la « Siphat ».

D'autres instruments sont mis en place dans le cadre de cette politique industrielle d'encadrement actif et qui visent l'amélioration non seulement de la compétitivité-prix mais également la compétitivité hors-prix des firmes industrielles tunisiennes. Ceci est concrétisé à travers la consolidation de leurs capacités d'innovation via la mise en place d'avantages spécifiques (en vue de promouvoir la technologie et la R&D) accordés aux firmes qui investissent en R&D, la valorisation des ressources humaines afin qu'elles s'adaptent aux impératifs de la maîtrise des nouvelles technologies et de la création de nouvelles sources de productivité, l'institution des infrastructures nécessaires pour faciliter l'activité de recherche et d'innovation des firmes, etc.

Dans ce contexte, l'établissement d'une cadre institutionnel de contrôle et de veille constitue également un facteur qui influence la compétitivité des firmes industrielles.

ii) Un cadre institutionnel pour un contrôle rigoureux de l'industrie pharmaceutique

L'évolution de la politique industrielle depuis 1987, s'est associée à l'institution d'un cadre institutionnel mis en place en vue d'assurer la gestion, la réglementation et le contrôle de l'industrie pharmaceutique locale. Divers organismes administratifs et de contrôle ont ainsi été créés depuis 1987 afin d'assurer l'application des « *bonnes pratiques de fabrication* » (BPF) (Tableau 3.9).

Tableau 3.9 Institutions de contrôle et d'encadrement de l'industrie pharmaceutique tunisienne

Structure	Date de création	Loi	Mission
La Direction de l'Inspection Pharmaceutique (DIP)	1990	<i>loi 61-15 du 31 mai 1961¹⁰⁶</i> , relative à l'inspection des pharmacies et	Assure la gestion de toutes les inspections qui concernent les fabricants, les grossistes-répartiteurs, les officines ainsi que des établissements sanitaires des différents types

¹⁰⁶ La loi 61-15 du 31 mai 1961, relative à l'inspection des pharmacies et autres entreprises pharmaceutiques, a créé le corps des pharmaciens assermentés qui s'est transformé, en 1990, en une entité autonome affiliée au Ministère de la Santé Publique (la DIP).

		autres entreprises pharmaceutiques	et niveaux disposant d'un service pharmacie ou simplement détenteurs de stocks de médicaments. Le contrôle des activités des deux établissements pharmaceutiques importateurs (PhCT et Institut Pasteur de Tunis) rentre également de droit dans le champ de ses prérogatives d'inspection.
La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM)	1981	Décret 81-793 du 9 juin 1981	C'est une unité technico-administrative du Ministère de la Santé Publique chargée de l'élaboration, de l'application et du suivi de la Politique Pharmaceutique Nationale. Elle délivre l'ensemble des autorisations nécessaires pour la Pharmacie et le Médicament, notamment les autorisations de mise sur le marché (AMM) de tous les médicaments et les autorisations de dédouanement des lots importés. La DPM assure la tutelle des organismes étatiques en matière de médicament et veille à la gestion des psychotropes et stupéfiants ¹⁰⁷ sur le plan national et international. L'attention particulière accordée à ces substances a été concrétisée par l'institution du Bureau National des Stupéfiants dont le décret n°86-3 du 7 janvier 1986, fixe les attributions et l'organisation. Depuis le 17 Mai 1998, elle a bénéficié du statut de Centre Collaborateur de l'OMS en matière d'enregistrement des médicaments et de réglementation pharmaceutique. Elle a également reçu depuis l'année

¹⁰⁷ Un psychotrope est une substance qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux. Il peut induire des phénomènes de dépendance une éventuelle toxicité. Un stupéfiant est un psychotrope illégal ou soumis à une réglementation, souvent parce qu'il est susceptible d'engendrer une consommation problématique. Cette substance est plus connue par la drogue.

			2001 l'appui de la coopération Italienne pour renforcer ses activités.
Le Centre National de Pharmacovigilance ¹⁰⁸ (CNPV)	1990	Loi de finance n° 84-84 du 31 décembre 1984	<ul style="list-style-type: none"> - Chargé des missions habituelles d'une structure de pharmacovigilance, i.e. de collecter et d'exploiter, à l'échelle nationale, les données de pharmacovigilance, d'alerter en cas de découverte de problèmes sanitaires et d'accroître globalement le savoir en matière d'effets indésirables des médicaments en réalisant des recherches dans la littérature internationale et en utilisant des outils informatiques spécialisés. - Découvrir et identifier les effets indésirables des médicaments utilisés par les malades de manière directe mais aussi indirecte par la consommation alimentaire d'animaux comportant des résidus de médicaments vétérinaires ; - Rechercher les liens de causalité entre les médicaments consommés par les patients et les effets indésirables observés ; - Déterminer l'incidence et la gravité des effets indésirables pour chaque médicament. - Réaliser des prestations préventives afin de limiter l'apparition d'effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments en élaborant une base de données sur les effets non souhaités constatés lors de certains accidents

¹⁰⁸ Le CNPV est placé sous la tutelle du Ministère de la Santé Publique et il est rattaché au Programme International OMS en matière de surveillance des effets indésirables des médicaments, situé à Uppsala en Suède, depuis le mois d'août 1993. Il a acquis le statut de 40^e Membre à part entière. Le Maroc et la Tunisie constituent ainsi les premiers pays arabes et africains membres de ce Programme International spécialisé.

			<p>médicamenteux.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assurer le suivi des malades greffés du cœur, des reins, du foie et de la moelle osseuse ; - La mise en place d'une banque de données nationale rassemblant à la fois des informations d'ordre thérapeutique et les effets indésirables des médicaments, pour les mettre à la disposition des professionnels de la santé.
Le Laboratoire National de Contrôle du Médicament (LNCM)	1979 (indépendant depuis 1990)	loi 90-79 du 7 août 1990.	Etant un établissement public sous la tutelle du Ministère de la Santé Publique, ce laboratoire est une structure technique indispensable pour le contrôle de la qualité des médicaments fabriqués et/ou distribué sur le marché tunisien.
L'Agence Nationale du Contrôle Sanitaire et Environnemental des produits (ANCSEP)	1999		L'ANCSEP est une institution publique autonome financièrement et institutionnellement. Elle est subordonnée aux dispositions de la législation commerciale et placée sous la tutelle du Ministère de la Santé Publique. Elle veille sur la conformité des produits importés ¹⁰⁹ et assure la coordination et la consolidation des activités de contrôle sanitaire et environnemental des produits, exercées par les différentes structures de contrôle concernées

Source : à partir de MSP (2011) ; OMS (2003b)

Ces "services de l'inspection, aux niveaux central et régional, ont des missions de contrôle et d'évaluation des activités des personnels et des services sanitaires (publics

¹⁰⁹ Les produits soumis au contrôle de l'ANCSEP sont les produits destinés à l'alimentation humaine et ceux à l'alimentation animale, les animaux et les produits d'animaux, les eaux de consommation, les médicaments, les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, les équipements, les matériels et les dispositifs médicaux, les produits chimiques dangereux, les produits biologiques, les articles destinés aux nourrissons et les jouets pour enfants.

et privés), ainsi que des unités d'importation, de fabrication et de commercialisation de médicaments et de produits à usage thérapeutique, de cosmétique et d'hygiène corporelle, et de tous autres produits assimilés destinés à la médecine humaine et vétérinaire" (**loi n°91-63, Arti.7**). Afin de mieux affirmer cette rigueur à l'échelle internationale, le CNPV dispense une formation de renommée mondiale sur les effets indésirables des vaccins et sérums conjointement avec le Centre de Pharmacovigilance d'Upsalla,. En 2009, le il a remporté le prix TIGA (*Technology in Government in Africa*) à travers lequel la Commission Economique pour l'Afrique (CEA) et le Fonds Canadien pour l'Afrique (FCA), visent à récompenser le travail des Etats africains dans l'utilisation effective des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) dans la délivrance des services publics dans le cadre de l'Initiative pour la Société de l'Information en Afrique (AISI) de la CEA et du FCA.

Les missions de ces structures administratives et techniques, sont complémentaires à celles d'une structure exécutive, à savoir les douanes, et qui vérifient le caractère légal des médicaments importés et ne permettent le dédouanement des marchandises que sous condition de l'obtention d'une autorisation unique et spécifique pour chaque livraison, émise par la DPM (bon de dédouanement).

L'objectif de l'ensemble de ces structures administratives, techniques et exécutives, est d'assurer une veille et un contrôle rigoureux de la fabrication, l'importation et de la distribution des médicaments en Tunisie. La rigueur des procédures de contrôle non seulement profite aux consommateurs (en matière de sécurité sanitaire ; minimisation des risques d'intoxication et d'effets indésirables), mais octroie également une crédibilité aux médicaments fabriqués par les laboratoires pharmaceutiques tunisiens.

L'ensemble des réformes économiques, industrielles, réglementaires et institutionnelles, orientées vers l'amélioration de la compétitivité des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et la dynamisation du secteur pharmaceutique tunisien, dessine les contours d'un système sectoriel national d'innovation émergent dont l'étude des caractéristiques montre des potentiels d'innovation croissants.

3.2- EMERGENCE D'UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE : POTENTIEL D'INNOVATION ET IMPACT DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS

Les enjeux de la mondialisation et du libre-échange avec l'Union-Européenne, ont suscité une nouvelle réflexion sur les potentialités de développement de l'industrie tunisienne, qui devrait alors intégrer en profondeur les défis de croissance, de compétitivité des firmes locales et d'attractivité aux IDE intensifs en technologie. La politique industrielle d'encadrement actif qui a été adoptée en réponse à ces impératifs, est axée sur de nouvelles mesures d'incitation à la R&D et à l'innovation bénéficiant en particulier aux industries à forte valeur ajoutée, telles que l'industrie pharmaceutique.

Ces mesures sont repensées, d'un côté, dans le sens d'un renforcement de la capacité intrinsèques des firmes installées en Tunisie (3.2.1) et, d'un autre côté, plus globalement à l'amélioration de l'environnement institutionnel, législatif et infrastructurel dans lequel elles opèrent (3.2.2). Le contenu et les instruments de la politique industrielle et de l'innovation (envers le secteur pharmaceutique) indiquent le potentiel de recherche et d'innovation de l'économie (de l'industrie pharmaceutique) tunisienne, ses résultats permettent d'en mesurer les performances en matière d'innovation (3.2.3).

3.2.1- Les inputs de l'innovation

Un premier volet de la stratégie de renforcement du système sectoriel national d'innovation consiste en la consolidation des capacités intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Conformément à la théorie économique qui souligne l'importance des ressources humaines comme déterminants de l'innovation (*cf.* chapitre deuxième), la Tunisie a mis en place une politique d'éducation et de formation visant la construction d'un capital humain qualifié dans le domaine de la pharmacie (3.2.1.1). De même, compte tenu les coûts élevés de la R&D pharmaceutique, l'Etat tunisien prévoit des structures et des mécanismes de financement de la recherche censés soutenir et dynamiser l'investissement en R&D pharmaceutique (3.2.1.2).

3.2.1.1- Ressources humaines

Les instruments de la politique tunisienne de l'éducation dans le domaine des sciences médicales et pharmaceutiques ont pour objet d'accroître les connaissances académiques et pratiques des ressources humaines locales, à travers la multiplication des structures universitaires et de recherche (3.2.1.1.1). Ses résultats se traduisent par un accroissement notable du nombre de diplômés et de chercheurs dans le domaine (3.2.1.1.2).

3.2.1.1.1- Les instruments de la politique d'éducation pharmaceutique

La stratégie de développement des ressources humaines en sciences médicales et pharmaceutiques apparaît, aussi bien en termes de l'assurance d'une formation académique et pratique polyvalente, qu'en termes de la consolidation des coopérations internationales en vue de bénéficier des compétences et de l'expertise et de mieux insérer et maîtriser les nouvelles technologies dans le domaine.

Formation et recherche dans le domaine pharmaceutique en Tunisie

Le système universitaire en Tunisie compte 194 établissements d'enseignement supérieur opérant sous la tutelle de 12 Universités régionales, d'une Université virtuelle et de la Direction Générale des Etudes Technologiques (DGET)¹¹⁰. Les établissements universitaires de sciences de la santé représentent 13,5% contre, 22,4% assurant une formation d'ingénieurs (MESRST, 2011).

Les études en pharmacie sont assurées par deux établissements universitaires, la *faculté de pharmacie de Monastir* (créée en 1975), qui offre une formation de cycle long débouchant sur un premier diplôme de *docteur en pharmacie*¹¹¹, et l'*Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de Santé de Monastir* (créée en 1990 en vertu de la loi n°89-104 du 11-12-1989), qui assure une formation de cycle court débouchant sur un diplôme de licence appliquée en sciences pharmaceutiques. D'autres établissements supérieurs, tels que les facultés des sciences et les écoles d'ingénieurs, assurent une formation dans des domaines liés, tels que la chimie (eg. chimie de synthèse organique, chimie,

¹¹⁰ Les universités régionales regroupent 164 établissements d'enseignement supérieurs (écoles supérieures, instituts supérieurs, facultés) sous la tutelle du MESRST et 30 sous la tutelle mixte du MESRST et d'autres ministères (ministère de la santé publique, ministère de la technologie, etc.) et 24 Instituts Supérieurs des Etudes Technologiques (ISET) sous la tutelle mixte du MESRST et de la DGET.

¹¹¹ S'étalant initialement sur 5 ans et donnant lieu à un diplôme de *pharmacien*, le cursus de la formation en pharmacie a été réformé en 2004-2005, pour s'étendre à 6 ans et le diplôme obtenu est dès lors un diplôme national de « *docteur en pharmacie* » (Faculté de Pharmacie de Monastir).

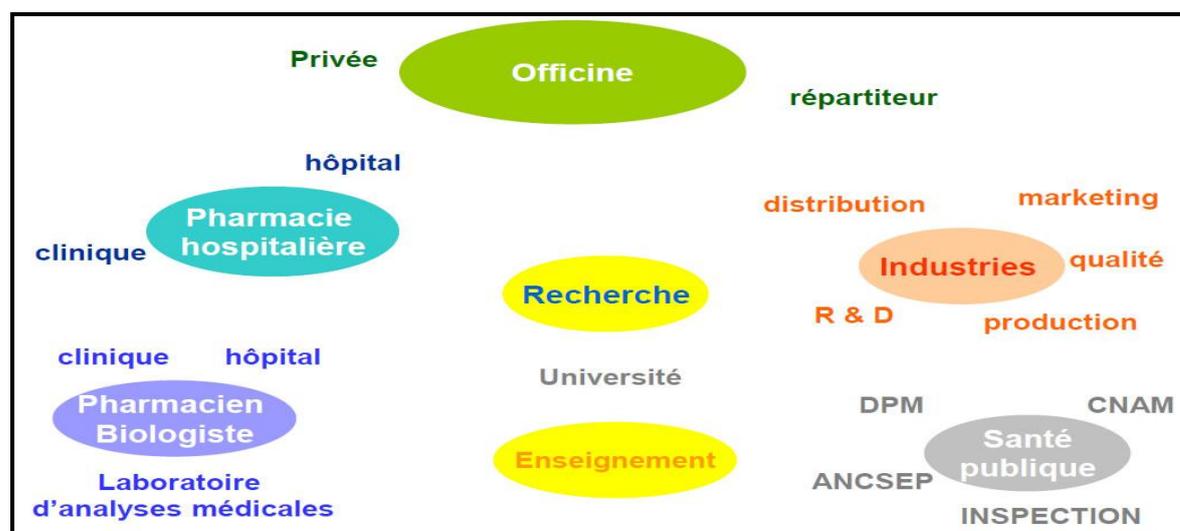
industrielle appliquée à la pharmacie) et la biologie (eg. biochimie, biologie moléculaires, etc.).

La faculté de pharmacie assure une formation, en deux cycles, à la fois polyvalente et spécialisée dans les sciences pharmaceutiques. Le premier, qui s'étale sur deux ans, est consacré à l'enseignement de l'histoire de la pharmacie, des sciences de base (mathématiques, chimie, anatomie, biophysique, ... etc.), des sciences du médicament (initiation à la connaissance et à la délivrance du médicament) et des sciences biologiques. Le deuxième cycle s'étend à quatre ans d'études qui, bien que plus approfondies, sont communes à toute la promotion.

Un accent mis sur la pharmacie d'officine et la pharmacie hospitalière faisant partie des modules obligatoires alors que les pratiques de la pharmacie industrielle font partie des modules optionnels aussi bien au niveau de la 4^{ème} que de la 5^{ème} année d'études. En vue de mieux adapter les compétences académiques aux besoins du marché de travail (graphique 3.20), le cursus du doctorat en pharmacie prévoit une 6^{ème} année consacrée intégralement aux stages d'exercice qui peuvent être passés dans l'industrie pharmaceutique, les officines, les hôpitaux, les laboratoires d'analyse biologiques, etc.

Le stage d'exercice, conjointement aux modules optionnels, constitue donc le seul facteur de spécialisation de la formation de base en pharmacie (premier diplôme). Au-delà de ce diplôme de base, les études en 3^{ème} cycle se classifient en deux catégories : le résidanat et les masters.

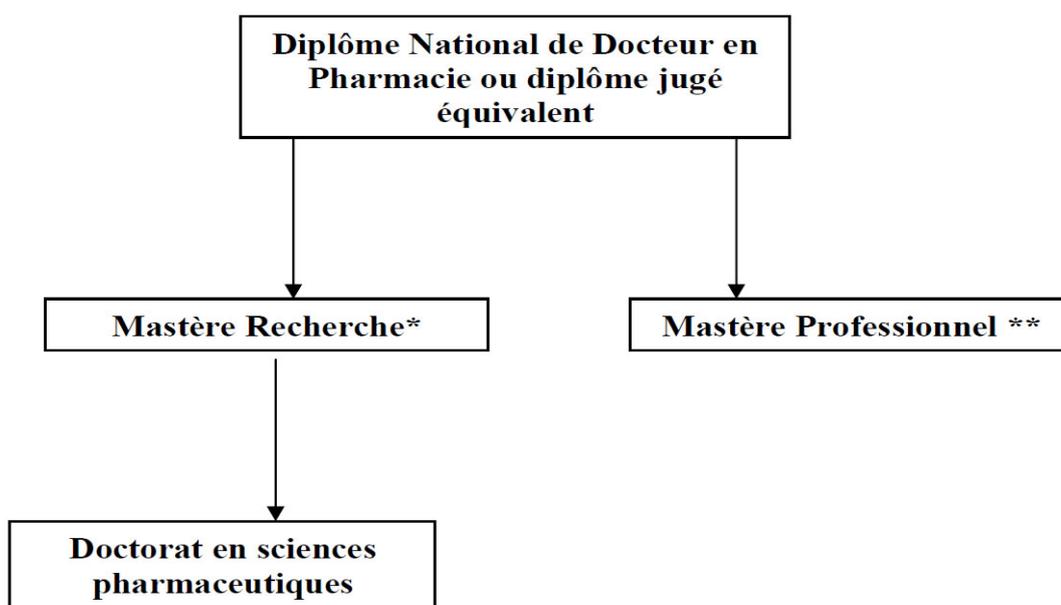
Graphique 3.20 Les débouchés de la Faculté de Pharmacie de Monastir



Source : Faculté de Pharmacie de Monastir (2010)

Les études en master (professionnels et de recherche) s'élèvent à un an et demi (schéma 3.6) et visent l'approfondissement de la formation générale du diplôme de base. Les masters professionnels dispensent une formation avancée en pharmacie hospitalière et une formation en contrôle de qualité qui est une spécialité obligatoire dans l'industrie pharmaceutique.

Schéma 3.6 Coursus de masters en pharmacie

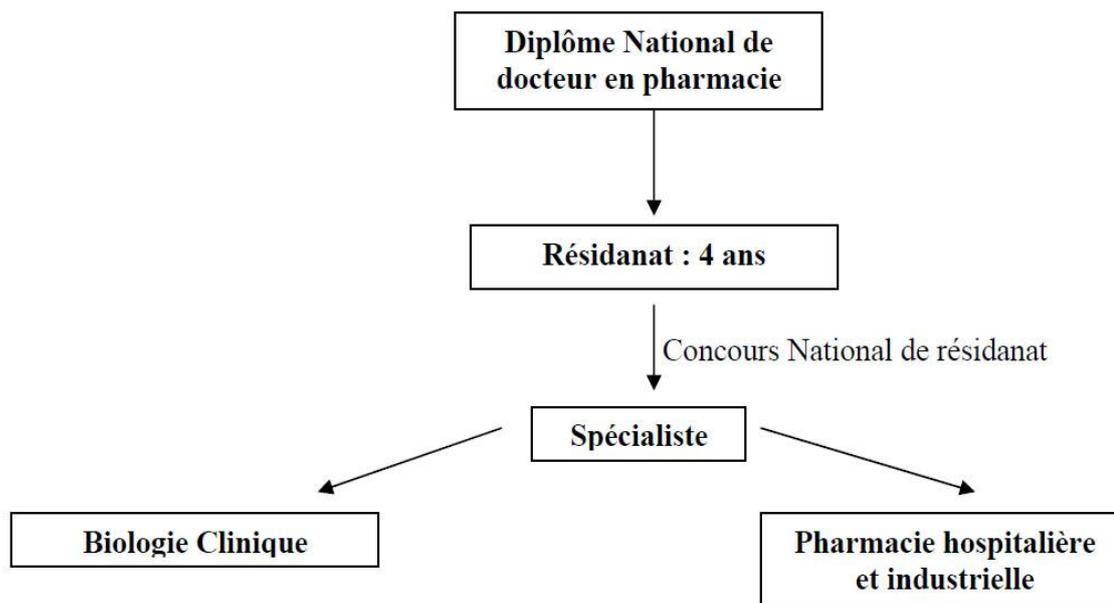


Source : Faculté de Pharmacie de Monastir (2011)

Les masters de recherche portent sur trois spécialités : les biotechnologies et l'immunologie appliquées aux maladies transmissibles, la biologie des maladies cardiovasculaires et le développement des médicaments et permettent une formation scientifique à la fois théorique et expérimentale (expérimentation dans des laboratoires de recherche et/ou dans les laboratoires industriels). Les étudiants en master de recherche en pharmacie relèvent ainsi de la recherche aussi bien universitaire qu'industrielle.

La formation de résidanat en pharmacie s'étend sur 4 années et a pour objet d'approfondir les connaissances des pharmaciens dans le domaine de la biologie clinique ou de la pharmacie hospitalière et industrielle (schéma 3.7).

Schéma 3.7 Coursus du résidanat en pharmacie



Source : Faculté de Pharmacie de Monastir (2011)

La spécialisation en pharmacie industrielle requiert donc un parcours correspondant à 10 ans d'études après le baccalauréat et est réservé exclusivement aux titulaires d'un diplôme national de docteur en pharmacie, tandis que les études en master sont ouvertes à des candidats de formations diverses (en médecine, médecine vétérinaire, ingénierat en chimie pharmaceutique, génie chimique, génie industrielle ou génie biologique, maîtrise en sciences biologiques et sciences de la santé).

La pharmacie industrielle en Tunisie est alors une spécialité qui demande une formation très pointue. Les débouchés de travail pour les diplômés de cette branche sont : la R&D (le développement de médicaments, établissement de la stabilité des molécules, ... etc.), la production (la fabrication de molécules constituées), le contrôle qualité et la distribution et le marketing (délégués médicaux). Conformément à la législation tunisienne, tous les laboratoires pharmaceutiques doivent impérativement prévoir au moins deux postes de pharmaciens industriels.

Multiplication des coopérations internationales pour améliorer les compétences nationales

Depuis 2003, le département de la recherche scientifique et de la technologie du MESRST organise des programmes de coopération entre les chercheurs tunisiens

résidents, expatriés et étrangers. Ces programmes portent sur des projets de recherche développés en commun entre ces deux parties et financés par le MESRST. Dans le cadre de cette initiative, les établissements universitaires et de recherche en Tunisie organisent des séjours de recherche annuels allant d'un à 6 mois en vue d'améliorer les études dans des domaines prioritaires et stratégiques, en l'occurrence, la santé, les biotechnologies, l'environnement, l'ingénierie, les technologies de l'information et de la communication, ... etc. (MESRST, 2006a).

En outre, le MESRST a conclu de nombreuses conventions de coopération internationale (partenariat, cofinancement, etc.) avec des universités étrangères mais aussi avec des structures de recherche scientifique affiliées aux ministères de l'enseignement supérieur. Alors que certaines de ces conventions de coopération portent sur des échanges de chercheurs (étudiants et enseignants), via les codirections et les cotutelles de thèse, les programmes d'échange d'enseignants chercheurs et de post doctorants, d'autres s'agissent plutôt d'accords spécifiques portant sur des projets contractés avec des structures de recherche notamment françaises (CMCU, CNRS, INSERM, INRIA) et marocaine (CMPTM). Les accords de codirection et de cotutelle de thèse sont plus larges aussi bien en termes de l'étendue géographique qu'au niveau des disciplines (étant généralisés à tous les champs disciplinaires).

Certes, la coopération internationale permet des échanges technologiques et des partages de connaissances, savoirs, informations et savoir-faire entre les chercheurs tunisiens et les chercheurs étrangers. Selon le pays de coopération, les bénéfices de l'échange peuvent être inégaux. Ainsi, à titre d'exemple, en termes de technologies, les échanges avec les établissements de formation et de recherche scientifique académique européens ou Nord américains semblent plus profitables aux chercheurs tunisiens qu'aux chercheurs étrangers.

D'autre part, compte tenu le niveau de la formation académique positivement reconnu à l'international des ressources humaines tunisiennes, la coopération est également profitable aux universités européennes et américaines. Par ailleurs les coopérations avec les universités et les structures de recherche dans les PED apparaissent plus équivalentes.

Au niveau de la formation en pharmacie, la coopération avec la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat au Maroc permet aux ressources humaines tunisiennes de profiter des compétences marocaines dans la recherche et l'exploitation des plantes médicinales, et réciproquement aux ressources humaines marocaines de bénéficier des compétences tunisiennes en matière de la synthèse chimique.

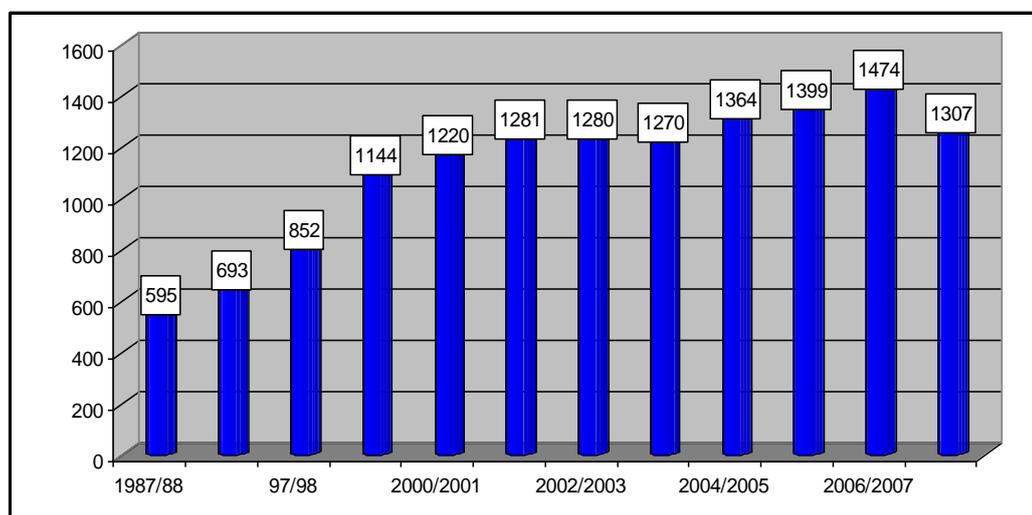
3.2.1.1.2- Evolution du nombre de chercheurs et d'établissements de recherche en sciences pharmaceutiques

L'accent mis par l'Etat tunisien sur l'éducation et la recherche se traduit par la multiplication du nombre de chercheurs et de structures de recherche en général, en particulier dans le domaine pharmaceutique.

Evolution du nombre d'étudiants en sciences pharmaceutiques

Dans le cadre de la politique tunisienne de généralisation de l'éducation (96% de taux de scolarisation en 2008) et de l'encouragement à l'enseignement, le nombre d'étudiants en Tunisie est en croissance notable, allant de 269.646 en 2002-2003 à 357.472 en 2009-2010. Le taux de scolarisation tertiaire (i.e. dans l'enseignement supérieur) en Tunisie, estimé à 37,3% en 2008-2009 (contre 6% en 1986-1987), est le plus élevé¹¹² dans la zone du Maghreb Central¹¹³ (MESRST, 2010). En même temps, le nombre d'étudiants en pharmacie a plus que doublé sur les 20 dernières années, allant de 595 en 1987-1988 à 1307 en 2007-2008 (graphique 3.21).

Graphique 3.21 Evolution du nombre d'étudiants en pharmacie en Tunisie (1987-2008)



Source : à partir des données de la Faculté de Pharmacie de Monastir (2010)

¹¹² En 2009, ce taux s'élève à 23,9% en Algérie et à 11,3% seulement au Maroc.

¹¹³ Le « Maghreb Central », appelé également le « Petit Maghreb », est composé de la Tunisie, l'Algérie et le Maroc alors que le « Grand Maghreb » inclut aussi la Lybie et la Mauritanie. De façon générale, il est communément admis par les politiciens et les économistes de la région d'employer le terme « Maghreb » dans le sens du Petit Maghreb ou Maghreb Central.

Etant moins longue, les étudiants en pharmacie privilégient la spécialisation en pharmacie d'officine ou hospitalière ce qui a participé à la saturation des débouchés de cette branche. A titre d'exemple, en 2009, le nombre d'inscriptions des pharmaciens sur la liste d'attente est escompté à 1.800, soit 51,4% du nombre total de pharmaciens en Tunisie (3.497 en 2009) (MSP, 2011). Alors que 35% des déposants demeurent sans activité, 75% sont employés en tant que pharmaciens assistants (dans des officines), répartiteurs, délégués médicaux, ... etc. Il apparaît ainsi que le nombre de diplômés dépasse les capacités d'absorption du marché de travail.

Ces facteurs expliquent une évolution non monotone du nombre d'étudiants en pharmacie. D'une part, la saturation du marché de travail pénalise l'attractivité des sciences pharmaceutiques vis-à-vis des nouveaux bacheliers et explique en partie le recul du nombre d'étudiants en pharmacie en 2003 et 2008. D'autre part, la multiplication des structures de santé privées (cliniques, cabinets, etc.) et des laboratoires pharmaceutiques (dans le début des années 1990 et 2000), offrent de nouvelles opportunités qui expliquent l'accroissement du nombre d'étudiants jusqu'à 2002 et de 2004 à 2007.

Evolution du nombre de structures de recherche en sciences pharmaceutiques

A la fin des années 1980, l'Etat tunisien a fondé, au sein des établissements de formation, des structures de recherche appelées « Unités de Services Communs pour la Recherche » (USCR).

Ces unités ont été aménagées avec des équipements scientifiques et dotées d'un financement complémentaire direct de l'Etat en vue d'un meilleur encadrement et échange scientifique, les enseignants et étudiants chercheurs, ont été intégrés, en 1994, en des équipes universitaires de recherche (ER) qui, depuis 1999 et conformément aux dispositions de la loi n°96-6 du 31 janvier 1996, relative à la recherche scientifique et au développement technologique, ont été classées en unités de recherche (U.R) et laboratoires de recherche (L.R)¹¹⁴.

Le nombre de structures de recherche académique en Tunisie s'est considérablement accru depuis la dernière décennie, atteignant 146 laboratoires et 640 unités de recherche

¹¹⁴ Dan le cadre de cette réforme et en vue d'améliorer les capacités nationales d'encadrement des jeunes chercheurs, la formation doctorale s'est dotée d'un système d'organisation en écoles doctorales bénéficiant d'un budget annuel de fonctionnement leur permettant d'accomplir efficacement leurs missions en termes d'encadrement et de formation des étudiants chercheurs (MESRST, 2010).

en 2008. Il en est de même pour le nombre de chercheurs atteignant 19.633 enseignants et étudiants chercheurs en 2008 (

Tableau 3.10).

Tableau 3.10 Répartition des chercheurs, des laboratoires et des unités de recherche par domaine d'étude et par spécialité (2008)

	Nombre de laboratoires	Nombre d'unités	Nombre d'enseignants chercheurs	Nombre d'étudiants chercheurs
Sciences humaines et sociales	6	88	1.028	1.488
Sciences juridiques, économiques et gestion	15	63	1.247	2.202
Sciences exactes	38	113	2.042	2.849
Sciences de la vie et biotechnologie	73	314	2.729	3.152
Sciences et techniques de l'ingénieur	14	62	1.097	1.799
Total	146	640	8.143	11.490

Source : MESRST (2010)

La répartition de ces établissements par domaine de spécialité montre une forte polarisation en faveur des biotechnologies et des sciences de la vie qui comptent 73 laboratoires et 314 unités de recherche, soit environ 50%. La faculté de pharmacie de Monastir compte 19 structures de recherche : deux laboratoires et 17 unités travaillant sur des thèmes liés à la biologie et aux médicaments traitant de pathologies diverses.

Ces structures regroupent 5.881 chercheurs parmi lesquels 2.729 sont des enseignants chercheurs et 3.152 des étudiants chercheurs (1.186 en master de recherche et 1.966 en doctorat).

3.2.1.2- Ressources financières

L'analyse des ressources financières vouées à la recherche et à l'innovation en Tunisie, montre leur croissance notable sur les deux dernières décennies ainsi qu'un changement

au niveau de leur structure (3.2.1.2.1). Cette évolution s'explique par l'effort que déploie l'Etat tunisien en vue d'établir un système de financement diversifié et incitatif à la R&D (3.2.1.2.2).

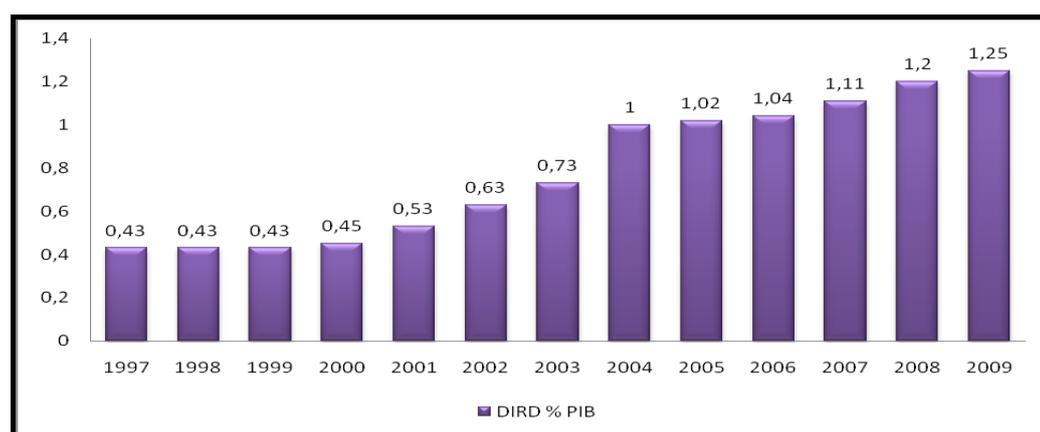
3.2.1.2.1- Evolution du financement de la R&D : domination des fonds publics

L'Etat tunisien accorde un intérêt particulier aux investissements de R&D dans les industries de haute technologie ou à forte valeur ajoutée, en l'occurrence, la santé et l'environnement. Des fonds croissants depuis la fin des années 1990 sont mobilisés à cet effet. En revanche, la structure de ces fonds montre toujours une domination des fonds publics dans le financement de la R&D.

Croissances des dépenses de R&D

Les efforts déployés par un pays dans le financement de la R&D, sont souvent mesurés par l'indicateur des dépenses intérieures de R&D (DIRD¹¹⁵) rapportées au PIB (**Manuel de Frascati, 2002**). En Tunisie, la valeur de cet indicateur a enregistré une croissance notable sur les 10 dernières années, en particulier à partir de 2004 (graphique 3.22).

Graphique 3.22 Evolution de la DIRD en pourcentage du PIB en Tunisie (1997-2009)



Source : MESRST (2010)

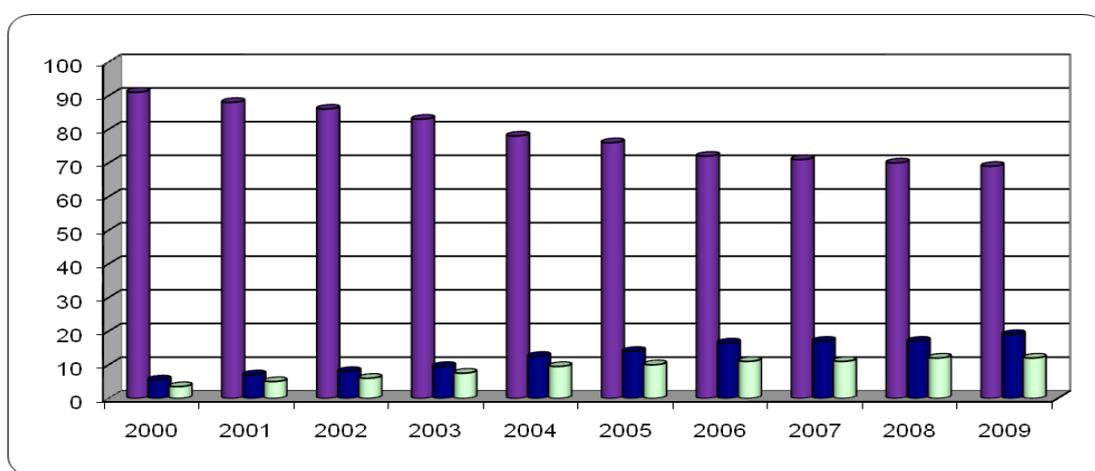
¹¹⁵ Les DIRD ou les Dépenses Intérieures en Recherche et Développement « correspond aux travaux de recherche et développement (R&D) exécutés sur le territoire national quelle que soit l'origine des fonds. Une partie est exécutée par les administrations, l'autre par les entreprises. Elle comprend les dépenses courantes (masse salariale des personnels de R&D et dépenses de fonctionnement) et les dépenses en capital (achats d'équipements nécessaires à la réalisation des travaux internes à la R&D et opérations immobilières réalisées dans l'année) » (INSEE).

Après une stagnation à une valeur de 0,43% entre 1997 et 1999, la part de la DIRD dans le PIB est en nette croissance depuis le début des années 2000, allant d'une valeur de 0,45% (2000) à une valeur de 1,25% en 2009.

Domination des fonds publics

La répartition de la DIRD par source de financement révèle la domination des fonds publics avec une part de 91% en 2000 contre 5,5% par les entreprises privées et 3,5% de la coopération internationale (Graphique 3.23).

Graphique 3.23 Répartition de la DIRD par source de financement en% (2000-2009)¹¹⁶



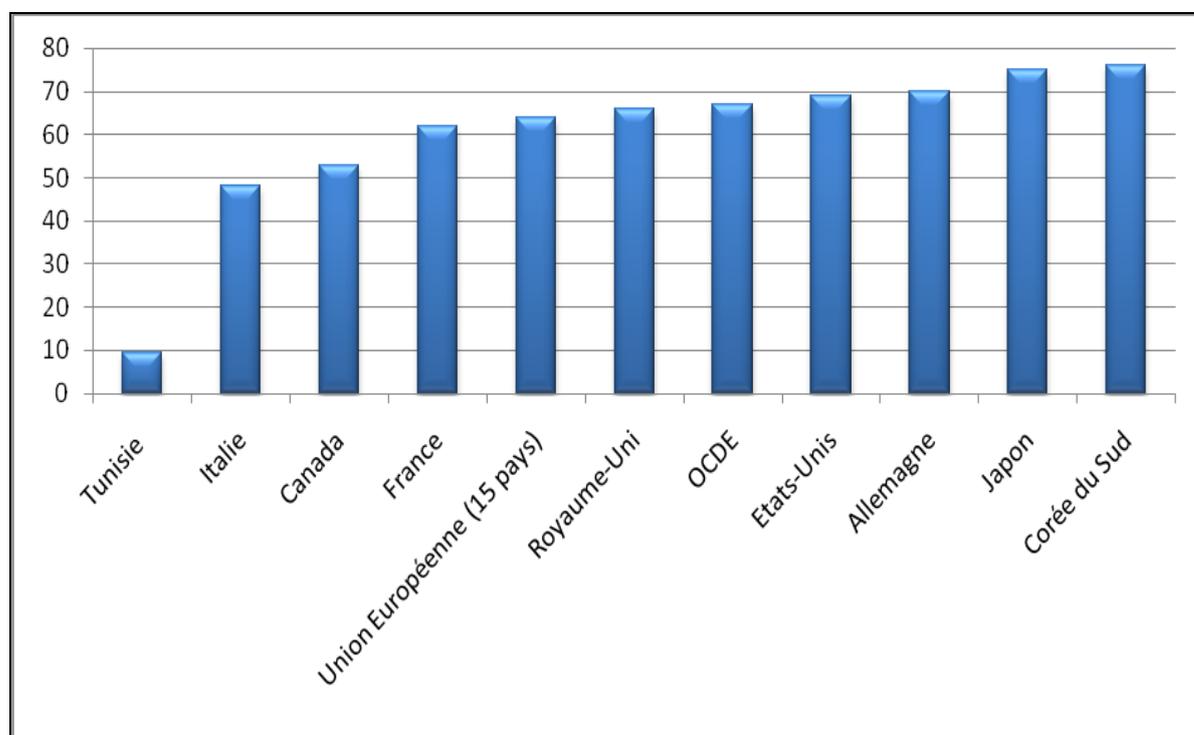
■ Etat et entreprises publiques ■ Entreprises privées ■ Coopération internationale

Source : auteure sur la base des données du MESRST (2010)

La part des fonds publics dans la DIRD s'est, toutefois rétrécie sur les dix dernières années (à 69% en 2009). Ce déclin est compensé par une hausse de la part des entreprises (19%) et de celle de la coopération internationale (12%) pour la même année. La participation des entreprises privées dans le financement de la R&D en Tunisie demeure faible par comparaison avec d'autres pays. En 2003, elle s'élève à 9,5% en Tunisie contre 2% en France, 69% aux Etats-Unis et 76% en Corée du Sud (graphique 3.24).

¹¹⁶ Les valeurs de 2007 à 2009 sont des prévisions par le MESRST (2006b).

Graphique 3.24 Part des entreprises en % de la DIRD, comparaison internationale (2003)



Source : à partir des données de l'INSEE (2005) et du MESRST (2010)

En dépit de la faiblesse relative de la participation des entreprises privées en Tunisie dans le financement de la R&D, l'évolution remarquable qu'elle a enregistrée dénote d'un gain d'intérêt qui s'explique par une politique industrielle et de l'innovation tunisienne favorable à la dynamisation du tissu industriel et de recherche local. Ceci apparaît dans la multitude des mécanismes de financement et d'incitation à la recherche mise au service des investisseurs privés.

3.2.1.2.2- Mécanismes de financement de la R&D privée

Afin de dynamiser la recherche privée, l'Etat tunisien prévoit des avantages financiers susceptibles de consolider les capacités financières des investisseurs en recherche et en innovation et met en place un système de structures de financement publiques et privées. Dans l'objectif de soutenir l'activité de recherche des investisseurs privés, l'Etat tunisien accorde, des avantages visant, à un premier niveau, la réduction des coûts, tels que l'exonération des droits douaniers et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée pour les équipements nécessaires aux investissements industriels dans la R&D.

A un deuxième niveau, des aides et primes sont accordées au titre de l'activité de la recherche. Ainsi, outre les dépenses courantes et les dépenses en capital, la DIRD de l'Etat englobe les investissements dans la valorisation des résultats de la recherche (VRR) et qui s'inscrivent dans le cadre du réinvestissement des résultats de la recherche publique dans l'industrie et ce, via des projets financés par le Ministère de la recherche scientifique et de développement des compétences. La contribution de l'Etat dans ces projets s'élève à hauteur de 10% du coût total, soit entre un minimum de 40.000 TND et un maximum de 125.000 TND. Entre 1992 et 2004, le montant du financement accordé à des industriels privés s'est élevé à 6,2 millions de dinars tunisien (MESRST, 2006a).

De même, depuis 1994, l'Etat octroie une prime d'investissement pour la R&D (PIRD), aux firmes industrielles présentant des projets de valorisation de la recherche, soit 5% du coût des études et 50% du coût total de chaque projet réalisé en partenariat tripartite (centre technique, laboratoire de recherche, entreprise) et plafonnée à 90.000 par projet (Tableau 3.11).

Tableau 3.11 Les institutions de financement de la recherche en Tunisie

Origine du financement	Nature du financement	Montants	Conditions d'attribution	Informations demandées
Financement public	Les projets Valorisation des Résultats de la Recherche (VRR)	- Une contribution financière du système productif à hauteur de 10% du coût total du projet : Participation de : 40.000 à 125.000 €	- Le projet VRR doit s'inscrire dans le cadre des priorités nationales de recherche, - Avoir un partenaire industriel, - Projet d'une durée maximale de 3 ans,	- Une équipe en charge du projet, - Un planning des actions et des questions qui sont rapport avec les publications scientifiques et la propriété intellectuelle
	Programme National de Recherche Innovation (PNRI)	L'entreprise impliquée dans le projet contribue à son financement à hauteur de 20% du coût total	Permettre la consolidation de la coopération entre le secteur de la recherche et le tissu industriel	- Plan d'affaires - Liste des dépenses qui seront financées

	PIRD : Prime d'Investissement dans la R&D	<ul style="list-style-type: none"> - Prime plafonnée à la moitié des dépenses engagées pour la R&D - Montant maximum par projet de R&D: 90.000 € 	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir des études originales nécessaires au développement de nouveaux produits ou procédés, - Acquérir d'équipements scientifiques de laboratoire nécessaires à la conduite de projets de R&D. 	<ul style="list-style-type: none"> - Plan d'affaires - Liste des dépenses qui seront financées
	RITI : Régime d'Incitation à l'Innovation dans les Technologies de l'Information	<ul style="list-style-type: none"> - Participation plafonnée à 49% du capital du projet - Ticket maximum de l'ordre de 70.000 € par projet 	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir un projet innovant autour des TIC, - Justifier les dépenses (projets d'extension/Projets nouveaux) 	<ul style="list-style-type: none"> - Plan d'affaires - Liste des dépenses prévisionnelles qui seront financées
	FITI : Fonds d'Incitation à l'Innovation dans les Technologies de l'Information	Financement des projets dont les coûts d'investissement ne dépassent pas les 125.000 €	Un projet innovant et/ou projet d'extension	<ul style="list-style-type: none"> - Examen du plan d'affaires - <i>Due diligence</i>¹¹⁷
	Les fonds d'amorçage nationaux (Cas du fonds d'amorçage IKDAM-Gestion)	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de participation minoritaire au capital - Ticket d'entrée : 10.000 € - Un plafond de 20.000 € 	Entreprise innovante à fort potentiel de croissance	Programme annuel déterminant le nombre de projet à réaliser par essai
	Les fonds d'essai (Cas du Fonds Commun de Placement à	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de participation minoritaire au capital (à raison de 30%) 	Entreprise qui a procédé à la signature de la charte d'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Prévisionnel financier - Absence de <i>due diligence</i>

¹¹⁷ « Le terme anglo-saxon de *due diligence* signifie simplement que l'investisseur doit faire certaines vérifications sur l'équipe dirigeante, compléter son étude du secteur, et vérifier ce qui est écrit dans le *business plan* » (Mougenot, 2002, p.175).

	Risque géré par la société « SAGES »)	- Octroi d'une prime d'étude = 70 % du coût d'investissement plafonnée à 10.000 € - Prime au titre des investissements immatériels = 50 % de leur coût		
Financement privé	Banque de Financement des PME (BF-PME)	- Ticket maximum de l'ordre de 15.000 à 20.000 € par investisseur - Ticket d'entrée : 10.000 €	- Entreprise en création - Dette qui accompagne un financement par le capital risque	Examen des prévisions financières
	Banque Tunisienne de Solidarité (BTS)	Crédit maximal octroyé allant de 25.000 à 50.000 €	- Entreprise en création - Dettes sans garanties exigées en contrepartie	Examen des prévisions financières
	Les Sociétés d'Investissement à Capital Risque (SICARs)	Participation d'au moins 30% de leurs ressources	Un projet innovant et/ou projet d'extension	- Examen du plan d'affaires - <i>Due diligence</i>

Source : à partir du Ministère de l'Industrie et de la Technologie de Tunisie (2011)

Dans le même objectif de minimiser les entraves en termes de financement de la recherche, l'Etat tunisien a mis en place de nouvelles structures financières publiques d'appui à la R&D, telles que le Fonds Commun de Placement à Risque (FCPR). Sa mission est de promouvoir l'émergence de PME innovantes. La contribution de ce fonds (dont le capital est estimé à 50 millions de TND) s'élève à 70% des coûts d'études du projet (plafonnés à 10.000 TND) et de 50% des investissements immatériels.

En complément aux programmes et structures publics, des organismes privés de financement de la R&D jouent aussi le rôle d'intermédiaires financiers auprès des entreprises qui investissent en innovation, à savoir les banques d'affaires et les sociétés

d'investissement à capital risque (SICAR). Le financement public permet également de faciliter l'accès des PME et start-up innovantes à des crédits bancaires ou un financement auprès des SICAR pour financer leurs investissements en R&D.

Les avantages et mécanismes financiers mis en place par l'Etat tunisien en vue de financer la R&D s'inscrivent dans le cadre de la politique visant la promotion de l'innovation dont ses autres instruments s'articulent autour de la mobilisation de ressources infrastructurelles, législatives et institutionnelles.

3.2.2-Consolidation de l'environnement des affaires : les ressources infrastructurelles, législatives et institutionnelles

Outre la politique d'éducation et le système financier, l'engagement de la Tunisie dans l'institution d'un environnement des affaires favorable à l'innovation, apparaît également dans l'aménagement d'une infrastructure logistique et de communication moderne propice à l'investissement en R&D (3.2.2.1) qui, à côté de la mise en place d'un cadre légal incitatif (3.2.2.2), constitue une stratégie complémentaire à un cadre institutionnel d'organisation et d'appui aux structures industrielles et scientifiques de recherche (3.2.2.3).

3.2.2.1- Infrastructure logistique et de communication

Certes, l'infrastructure logistique et surtout de communication, peut être un moteur comme un frein à l'innovation. C'est dans ce sens qu'étudier leur qualité est d'une grande importance pour évaluer le potentiel d'innovation pharmaceutique en Tunisie. Bien qu'elle soit un pays en développement dont les ressources financières sont relativement limitées, la Tunisie accorde une attention particulière à l'investissement¹¹⁸ pour l'amélioration de la qualité de l'infrastructure logistique (3.2.2.1.1) et de communication (3.2.2.1.2) locale.

¹¹⁸ Durant la décennie des années 1990, 10 millions de dollars ont été investis dans des projets d'infrastructure.

3.2.2.1.1- Une infrastructure logistique globalement incitative

L'infrastructure logistique d'un pays porte sur des éléments qui peuvent être classés en deux catégories : des éléments naturels et des éléments construits. Les éléments naturels réfèrent à l'emplacement géographique du pays et qui facilite (ou non) sa liaison logistique avec le reste du monde. Sur ce plan, la Tunisie bénéficie d'un emplacement géographique stratégique étant donné sa proximité géographique du Maghreb, de l'Afrique subsaharienne, de l'Europe et du Moyen-Orient¹¹⁹. Cette proximité géographique permet de réduire les coûts de transaction (en particulier de transport) et fait de la Tunisie une plateforme d'échanges commerciaux avec (et d'IDE en provenance de) ces zones.

Dans l'objectif de valoriser cet avantage géographique, la Tunisie a déployé des efforts notables en matière d'investissement en infrastructure logistique routière, maritime, aéronautique. Dans ce cadre, la Tunisie présente, en 2008, un réseau routier s'étalant à 20.000 kilomètres dont 360 d'autoroutes, ce qui constitue un réseau satisfaisant relativement à la superficie du pays s'élevant à 163.610 km². Des projets d'extension et d'amélioration de la qualité des routes périphériques (liant les grandes villes aux zones rurales) sont actuellement en cours d'application (MDCI¹²⁰, 2008). Remplaçant la CFT (Compagnie Fermière des Chemins de Fer Tunisiens) créée en 1872, la SNCFT (Société Nationale des Chemins de Fer de Tunisie) a été fondée en 1956 offrant un réseau ferroviaire qui s'étend à 2.400 kilomètres.

Egalement, la Tunisie a consolidé son infrastructure logistique maritime et aérienne. Ses 8 ports de commerce jouent un rôle important dans la dynamisation du commerce extérieur tunisien, dont 98% s'effectuent par voie maritime¹²¹. Le port de *Radès*, premier en Tunisie en termes de trafic, a enregistré la plus importante croissance entre 2007 et 2008 avec 19% des échanges commerciaux des ports tunisiens, sa capacité est

¹¹⁹ La Tunisie se situe à une heure de vol d'Alger et Tripoli, une heure et demi de Rome, 2 heures de Paris, 2 heures et demi de Frankfurt, Bruxelles et Londres, 3 heures du Caire et 4 heures de Riyad. En dépit de la quasi-absence des vols directs avec les pays de l'Afrique subsaharienne, la liaison avec la Tunisie est facilitée via les pays voisins, notamment la Lybie et le Maroc avec lesquels des vols réguliers et fréquents sont organisés.

¹²⁰ Ministère du Développement et de la Coopération Internationale.

¹²¹ En 2008, ces échanges se sont élevés à 31,1 tonnes de marchandises, enregistrant une croissance de 5,5% par rapport à 2007 (MDCI, 2008).

prévue atteindre un trafic de 500.000 conteneurs en 2014, ce qui requiert des investissements supplémentaires pour le renforcement de la capacité d'accueil des quais et des plateformes.

De même, dans l'objectif de consolider son infrastructure logistique aérienne, la Tunisie a établi 9 aéroports internationaux, dont le plus récent, construit en 2009, Aéroport d'*Ennfidha* (à 100 km de la capitale) constitue le plus grand aéroport intercontinental en Afrique.

En complément à l'infrastructure logistique l'Etat investit dans la consolidation de l'infrastructure de communication et qui constitue un facteur essentiel pour l'investissement et l'innovation.

3.2.2.1.2- L'infrastructure de communication

Dans l'objectif d'encourager l'investissement dans les zones de développement régional (cf. infra), l'Etat tunisien a investi dans l'extension des services d'électricité et de liaisons téléphoniques dans les zones rurales. En 2010, le taux d'électrification global s'élève à 99,5% contre 86,8% en 1994 et il est respectivement de 98,9% contre 66,3% en milieu rural (MPCI¹²²).

De même, le secteur des télécommunications a été dynamisé par l'accroissement de l'investissement dans les réseaux de télécommunication (téléphonique et à haut débit) ce qui a induit un taux de croissance dépassant les 20% depuis 2002. L'amélioration des performances de ces réseaux facilite la communication entre les acteurs du système national d'innovation et avec des acteurs extérieurs. Ceci a été réalisable via la mise en place d'un réseau de téléphonie fixe d'accès local et international direct vers plus de 170 pays¹²³. Depuis les années 2000, la téléphonie mobile a également marqué un développement notable, avec la multiplication du nombre d'opérateurs nationaux et étrangers (encadré 3.7).

¹²² Ministère de la Planification et de la Coopération Internationale de Tunisie.

¹²³ Sans obligation de passage par des centres de renvoi pour les appels internationaux.

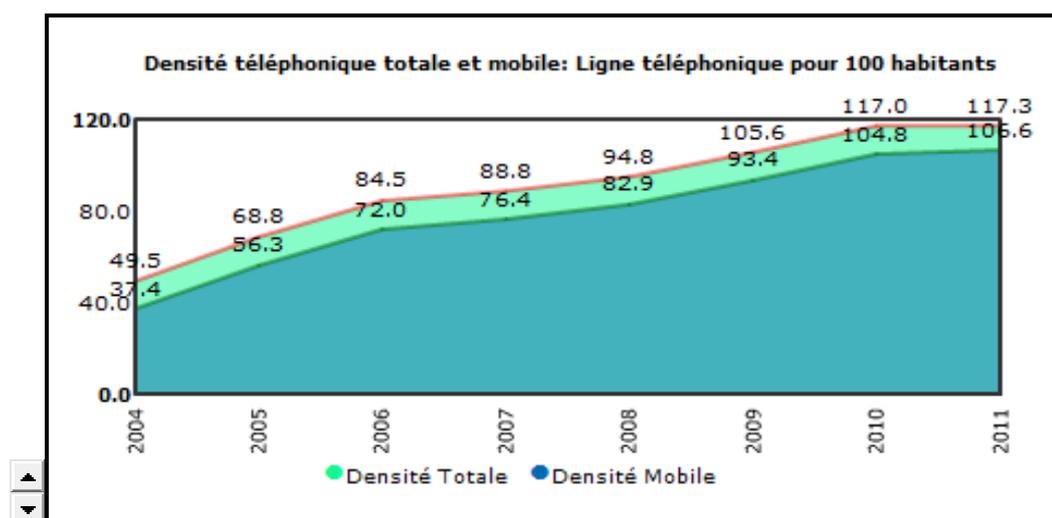
Encadré 3.7

Monopolisée par le secteur public jusqu'à 2002 (par *Tunisie Télécom* devenu actuellement semi-publique et sa nouvelle filiale *Elissa* lancée en 2009 et dessert exclusivement le jeune public de moins de 25 ans), la forte croissance du marché tunisien a attiré de nombreux investisseurs étrangers arabes (*Tunisiana* filiale du groupe égyptien *Orascom Telecom Holding* entré sur le marché en Mai 2002) et européens (*Orange Tunisie*, filiale de *Orange France* fonctionnelle depuis janvier 2010). *Orange Tunisie* résulte d'un partenariat entre *France-Télécom-Orange* (avec une part de 49%) et le groupe tunisien *Investec*. Ce partenariat a permis le transfert de nouvelles technologies sophistiquées en matière de télécommunication et de multimédias de deuxième et troisième génération (e.g. 3G, 3G+).

Source : Ministère de la Communication et des Technologies de Tunisie (MIT¹²⁴, 2011)

Le réseau téléphonique en Tunisie, totalement numérisé, couvre 100% du territoire ce qui facilite la communication entre les différentes villes et régions. En 2011, la densité téléphonique totale¹²⁵ est de 117,3 lignes pour 100 habitants contre seulement 49,5 en 2004 (graphique 3.25).

Graphique 3.25 Evolution de la densité téléphonique pour 100 habitants en Tunisie (2004-2011)



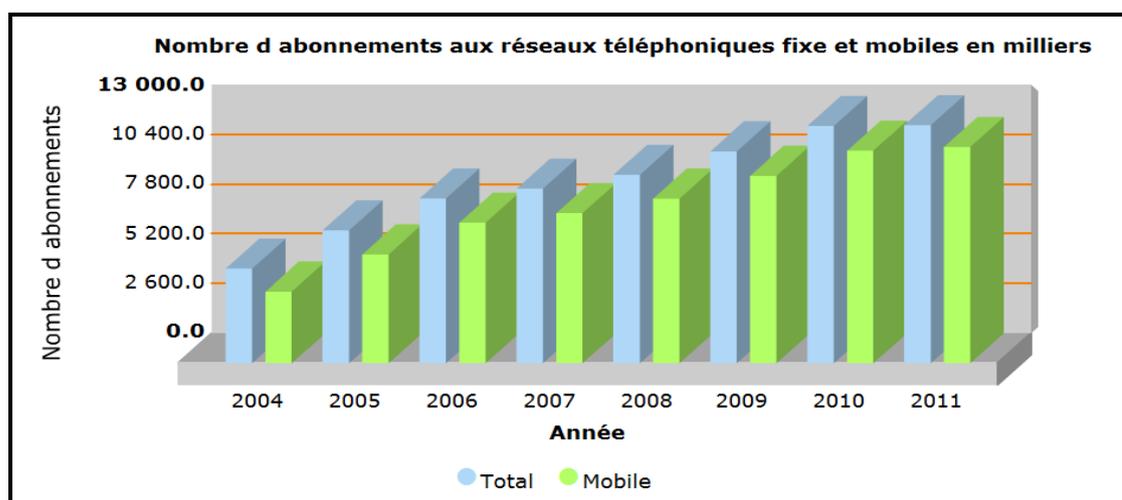
Source : MIT (2011)

¹²⁴ Ministère de l'Industrie et de la Technologie de Tunisie (MIT).

¹²⁵ Nombre de lignes principales pour 100 habitants.

Le nombre d'abonnements en téléphonie fixe et mobile a considérablement augmenté sur les sept dernières années, de moins de 5 millions en 2004 à environ 12 millions d'abonnements en 2011 (graphique 3.26).

Graphique 3.26 Evolution du nombre d'abonnements aux réseaux téléphoniques fixes et mobiles en Tunisie (en milliers) (2004-2011)



Source : à partir des données du MIT (2011)

En outre, la couverture postale, passée de 8.400 à 7.100 habitants par point de poste entre 1999 et 2010 (MPCI, 2011), va de pair avec le développement du système d'interconnexion de réseau informatique (internet). Douze fournisseurs d'accès à internet (FAI) dont 7 publics et 5 privés sont opérationnels en Tunisie et dont le réseau couvre la totalité du territoire en termes de réseau téléphonique commuté (bas débit) contre 70% en termes de génération haut-débit (ADSL) (MIT, 2011). Compte tenu l'importance de ce moyen de communication pour les entreprises, la Tunisie a investi dans l'extension du réseau ADSL aux zones éloignées des grandes villes côtières, conformément aux objectifs de sa politique de développement régional.

3.2.2.2- Cadre légal et réglementaire

Les efforts déployés en termes d'infrastructure ne sont que des mesures complémentaires à un cadre légal et réglementaire favorable à la recherche et à l'innovation. C'est dans ce contexte, que l'Etat tunisien prévoit un nombre de mesures législatives ayant pour objet de renforcer les capacités techniques d'investissement et d'innovation locales. Alors que certaines de ces mesures émanent des objectifs

stratégiques internes de la Tunisie (3.2.2.2.1), d'autres, découlent de ses engagements vis-à-vis des organisations internationales (3.2.2.2.2).

3.2.2.2.1- Des mesures législatives internes pour l'encouragement à l'innovation

Dans le cadre du programme de mise à niveau (PMN) des entreprises manufacturières lancé en 1995, celles-ci bénéficient d'une prime de 70% sur leurs investissements immatériels (20% sur les investissements matériels) (MIT, 2011). En complément au Programme de Modernisation Industrielle (PMI), le PMN a pour objet d'améliorer la compétitivité des firmes industrielles en Tunisie à travers la mise à niveau de leurs appareils techniques, organisationnels, informatiques, etc. conformément aux standards internationaux.

En même temps, le système d'incitation à l'investissement, concrétisé depuis 1995 dans le code unique d'incitation aux investissements (CII) met en place un ensemble de mesures et d'instruments dont la nature et l'importance reflète l'orientation et les priorités sectorielles et stratégiques de la politique industrielle tunisienne. Ainsi, les avantages d'investissement soulignés dans ce code sont répertoriés en deux classes : des avantages communs (concernent l'ensemble des activités industrielles) et des avantages spécifiques (accordés à des activités industrielles prioritaires) (MIT, 2011 ; CII, 1995).

Les avantages spécifiques s'articulent autour d'un ensemble de privilèges fiscaux (tels que une TVA préférentielle de 10% au lieu de 16%, exonération des droits de douanes sur les équipements importés qui n'ont pas d'équivalents en Tunisie, etc.). A l'addition de ces privilèges, d'autres avantages fiscaux sont octroyés aux entreprises industrielles exportatrices, localisées dans des zones de développement régional, visant le développement agricole, intégrant des activités de protection de l'environnement, opérant dans industries de soutien et/ou basées sur la recherche et la technologie (encadré 3.8).

Encadré 3.8

1- Les avantages communs :

- Dégrèvement fiscal dans la limite de 35% des bénéfices nets au profit des sociétés qui réinvestissent au sein d'elles-mêmes ;
- Possibilité d'opter pour le régime d'amortissement dégressif au titre du matériel et des

équipements de production ;

- Suspension de la TVA pour les équipements fabriqués localement et acquis avant l'entrée en production ;
- Exonération des droits de douane et des taxes d'effet équivalent et paiement de la TVA (10%) pour les équipements importés n'ayant pas de similaires fabriqués localement.

2- Les avantages spécifiques :

2.1- L'exportation : Les investissements à vocation totalement ou partiellement exportatrice bénéficient de multiples incitations, dont :

- L'exonération totale de l'impôt sur les bénéfices provenant de l'exportation pendant les 10 premières années d'activité et à titre de 50% à partir de la onzième année.
- La franchise des droits et taxes d'effet équivalent, pour la part des produits et biens destinés à l'export (biens intermédiaires importés ou acquis localement, matières premières, biens d'équipement importés n'ayant pas de similaires sur le marché local).

2.2- Le développement régional : Le code prévoit à ce titre :

- Une exonération totale des impôts sur le bénéfice pour une période de 10 ans et la réduction de 50% de l'assiette imposable, pour une nouvelle période de 10 ans.
- Une prise en charge par l'Etat de la contribution patronale au régime légal de sécurité sociale, pour 15,5% de la masse salariale, durant les cinq premières années.
- L'octroi d'une prime d'investissement allant de 15 à 25% de la valeur totale du projet.
- Une exonération totale de l'impôt sur les bénéfices et revenus réinvestis.

2.3- Le développement agricole : Parmi les avantages prévus à cet effet :

- Prime de 7% de l'investissement total ;
- Exonération totale de l'impôt sur les bénéfices et revenus réinvestis ;
- Franchise totale de l'impôt durant les 10 premières années d'activité ;
- Suspension de la TVA sur les biens d'équipement importés n'ayant pas de similaires fabriqués localement ;
- Possibilité de participation publique aux dépenses d'infrastructure.

2.4- La promotion de la technologie et de la R&D : Le code accorde des privilèges pour les firmes qui concourent à la maîtrise et au développement de la technologie à travers un effort d'intégration locale. Il s'agit essentiellement, des incitations financières suivantes :

- La prise en charge par l'Etat, pour une période de 5 ans, de 50% de la contribution patronale au régime de sécurité sociale pour le recrutement de nouveaux diplômés tunisiens de l'enseignement supérieur ;
- La prise en charge totale ou partielle par l'Etat des dépenses de formation.

2.5- La protection de l'environnement : Parmi les incitations prévues :

- L'octroi d'une Prime de 20% de la valeur de l'investissement ;
- L'imposition au taux réduit de 10% des revenus et bénéfices ;

- La suspension de la TVA pour une majeure partie des biens d'équipement.
- 2.6- La promotion des investissements de soutien : Ceci concerne les secteurs d'éducation, de la formation, de la production culturelle, de la santé et du transport. Les avantages dont ils bénéficient sont d'ordre fiscal et consistent notamment dans :
- La déduction des bénéfices réinvestis à hauteur de 50% des bénéfices nets soumis à l'impôt sur les sociétés ;
 - L'imposition au taux réduit de 10% des revenus et bénéfices ;
 - La suspension de la TVA pour les biens d'équipement importés et n'ayant pas de similaires fabriqués localement.

Source : CII (1995) ; Yacoub, L. (2008a, pp.293-295)

D'après ce panorama de mesures incitatives, il apparaît que l'Etat met un accent particulier sur l'investissement dans les activités liées à la santé publique, et donc entre autres, dans l'industrie pharmaceutique. Il en est de même pour les activités de R&D, d'innovation et axées sur l'intégration et la maîtrise des nouvelles technologies. Par conséquent, l'innovation pharmaceutique est une activité prioritaire de la politique industrielle tunisienne. L'incitation à la recherche et à l'innovation dans ce secteur, à travers la mise en place de mécanismes de renforcement des capacités d'absorption locales, de l'accroissement des transferts de technologies, d'amélioration de la compétitivité, se place donc au cœur des stratégies de développement de l'industrie pharmaceutique locale.

Ceci apparaît également dans les mesures législatives prises dans le cadre des engagements de la Tunisie vis-à-vis des organisations internationales, en particulier, l'OMC et qui sont censés aménager un système légal et réglementaire d'incitation à l'innovation pertinent.

3.2.2.2- Des mesures législatives issues des engagements internationaux de la Tunisie

La politique industrielle tunisienne vise le rapprochement des standards nationaux de ceux européens en termes de compétitivité, d'innovation, de qualité, de normes de propriété industrielle, etc. Sur ce dernier plan, l'engagement de la Tunisie en matière de protection de la propriété intellectuelle et industrielle apparaît depuis le XIX^{ème} siècle, avec la signature de la convention de Paris sur la propriété industrielle depuis le 7 juillet 1884 ainsi que l'ensemble de ses révisions et son adhésion à l'OMPI depuis 1975

(OMPI, 2011). L'entrée en vigueur du traité de coopération sur les brevets (PCT) et de la convention sur la protection des obtentions végétales (UPOV), n'a eu lieu, respectivement, qu'en 2001 et 2003.

Le fait le plus marquant demeure celui de la signature, depuis 1995, des accords ADPIC dans le cadre de ses engagements vis-à-vis de l'OMC. Leur entrée en vigueur s'est effectuée progressivement jusqu'à 2001 pour les dispositions générales et 2006 pour les dispositions spécifiques, en l'occurrence la brevetabilité des produits pharmaceutiques.

Ainsi, jusqu'à cette date, la législation nationale sur la brevetabilité dans le secteur pharmaceutique en Tunisie s'est alignée avec les dispositions de la convention de Paris de 1883, en vertu du décret du 26 décembre 1888 (JORT). Si l'article premier de ce décret reconnaît la brevetabilité de « toute nouvelle découverte ou invention dans tous les genres d'industrie » (décret du 26 décembre 1888, art.1), son article troisième précise que « si l'invention se rapporte à des denrées alimentaires ou à des médicaments, le brevet ne pourra être délivré pour le produit même, mais exclusivement pour les procédés spéciaux relatifs à sa fabrication » (décret du 26 décembre 1888, art.3). La brevetabilité dans le secteur pharmaceutique était donc limitée aux seuls procédés de production

Mais, suite à l'application des dispositions des ADPIC en matière de brevetabilité des médicaments en Tunisie, concrétisée dans la promulgation de la loi N°2000-84 du 24 Août 2000 relative aux brevets d'invention (JORT), la brevetabilité des médicaments est reconnue en Tunisie. Etant donné que la Tunisie a bénéficié de la période transitoire additionnelle pour la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments, cette loi n'est devenue effective qu'en janvier 2006 (INNORPI). La signature et l'entrée en vigueur des accords ADPIC en Tunisie ont donc marqué un tournant important de l'évolution l'industrie pharmaceutique tunisienne.

Ainsi, jusqu'à janvier 2006, il était possible aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie de copier légalement des médicaments brevetés à l'étranger sous la condition que cette copie soit effectuée à travers un procédé de production différent (s'il est breveté par brevet de procédé). Ces copies, i.e. génériques de médicaments princeps brevetés à l'étranger mais dont le brevet ne peut être déposé ou « étendu » en Tunisie en

vertu du décret de 1888, peuvent être appelés des « *génériques d'extension* ». Ceci par opposition aux génériques de médicaments princeps dont l'imitation ne devient légale qu'après l'expiration de leurs brevets et qui peuvent être appelés des « *génériques d'expiration* ».

Faut-il noter, par ailleurs, qu'un générique peut être à la fois d'expiration et d'extension. Ceci est le cas de génériques de princeps dont le brevet n'est pas valide ou n'est pas déposé dans un pays donné (générique d'extension) et en même temps qui arrive à échéance dans les autres pays où il est reconnu (générique d'expiration). Si ces deux formes de génériques ont coexisté en Tunisie jusqu'à janvier 2006, date d'entrée en vigueur des dispositions des accords ADPIC en matière de brevetabilité des médicaments, depuis, il s'agit principalement de génériques d'expiration, tandis que les quelques génériques d'extension concernent certains princeps qui ne sont pas brevetés en Tunisie pour des raisons stratégiques des fabricants¹²⁶.

Evaluation du système de brevets en Tunisie : construction de l'indice de brevets

Il existe deux approches pour évaluer le potentiel de protection des brevets dans un pays ; les enquêtes et les approches basées sur les textes de loi. L'approche des enquêtes repose l'appréciation des firmes sur l'efficacité du système des brevets. Bien qu'elle soit plus réaliste et puisse capter des niveaux intermédiaires non observables à travers les textes de loi, la pertinence de cette approche est nuancée dans la mesure où les firmes enquêtées peuvent accorder un même score à deux niveaux de protection différents dans la réalité.

L'approche basée sur les textes de loi et considérée, plus théorique, permet de construire un indice de brevets qui se réfère aux « *laws on the books* » (**Lippoldt et Park, 2003**). Dans le cadre de cette approche, on distingue l'indice construit par **Rapp et Rozek (1990)** de celui développé par **Ginarte et Park (1997)**. L'indice de **Rapp et Rozek (1990)** est considéré comme la première quantification du niveau de protection des brevets. Il classe les systèmes de brevets de 157 pays sur une échelle de 0 (pays qui ne

¹²⁶ La structure de production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sera analysée en détail dans le chapitre cinquième.

reconnaissent pas la brevetabilité) à 5 (pays à systèmes de brevet rigide¹²⁷). La principale critique adressée à cet indice est qu'il ne permette pas de capter les mesures de « renforcement » des droits de brevets.

Cet inconvénient est corrigé dans l'indice de **Ginarte et Park (1997)** qui a été construit pour 110 pays sur la période allant de 1960 à 1990, en utilisant un système de codage basé sur les textes de lois nationales en matière de brevetabilité. La valeur de cet indice varie de 0 (non reconnaissance de la brevetabilité) à 5 (système rigide) et elle est obtenue par simple sommation de cinq sous indices dont la valeur de chacun varie à son tour entre 0 et 1 et indique les caractéristiques législatives de brevets disponibles dans un pays. L'indice final est donc la somme non pondérée des 5 sous-indices suivants : des cinq sous indices suivants¹²⁸ :

i) *La couverture de la protection* : indique les domaines de brevetabilité reconnus par la loi nationale. Le potentiel de protection est mesuré par la reconnaissance de la brevetabilité dans les sept domaines suivants : les produits pharmaceutiques, chimiques, alimentaires, les modèles utilitaires, les microorganismes, les plantes et variétés animales et les produits de chirurgie. Lorsque la loi reconnaît la brevetabilité de l'un de ces sept domaines, cette composante prend la valeur de $\frac{1}{7}$.

Une valeur de 1 est donc accordée au pays qui reconnaît la brevetabilité dans tous ces domaines.

ii) *La signature des accords internationaux de propriété industrielle* : **Ginarte et Park (1997)** considèrent trois principaux traités et conventions de PI : la *convention de Paris* de 1883 et ses révisions, le *PCT* de 1970 et l'*Union Internationale pour la Protection des Obtentions Végétales (UPOV)* de 1961. Les pays signataires à ces trois traités reçoivent une valeur de 1, ceux qui ont signé un seul traité ou convention reçoivent une valeur de $\frac{1}{3}$. Dans l'objectif d'actualiser cet indice dans le cadre du présent travail, nous nous alignons avec le travail de **Park et Wagh (2002)** pour inclure les *accords ADPIC* dans cette composante. Par conséquent, alors que sa

¹²⁷ Le plafond de cet indice correspond au régime de brevet décrit par la Chambre de Commerce des Etats-Unis.

¹²⁸ La structure de l'indice de brevet est présentée dans l'annexe 3.5.

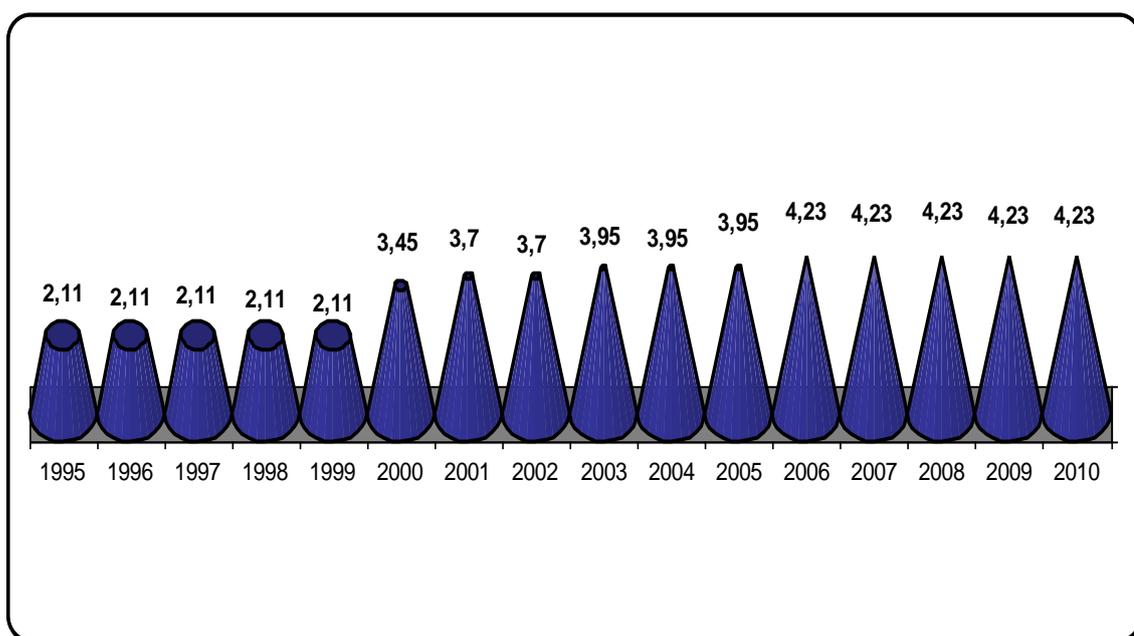
valeur maximale demeure égale à 1, la fraction pour chaque traité devient de $\frac{1}{4}$ au lieu de $\frac{1}{3}$.

- iii) *Les Restrictions à la protection* : et qui concernent les dispositions susceptibles de restreindre le champ de protection accordée aux titulaires de brevets. Cette composante s'articule autour de trois paramètres : la prévision des *licences obligatoires*, *l'obligation d'exercer le brevet*, *la révocation du brevet à cause du non exercice*. Le principe étant toujours le même, la particularité de cette composante est qu'elle obtienne une valeur de 0 lorsque les trois paramètres sont reconnus. Par exemple, un pays reçoit une valeur de $\frac{1}{3}$ s'il n'oblige pas les titulaires des brevets d'exercer leur droit et une valeur de $\frac{1}{3}$ s'il ne prévoit pas de licence obligatoire au cours de la troisième année depuis l'octroi du brevet et finalement, une valeur de $\frac{1}{3}$ s'il ne stipule pas la révocation du brevet à cause de sa non exploitation.
- iv) *Les mesures de renforcement* : elles sont au nombre de trois et les pays qui les reconnaissent en totalité sont octroyés une valeur de 1 pour cette composante, ceux qui reconnaissent une seule, sont dotés d'une valeur de $\frac{1}{3}$. Il s'agit des *injonctions préliminaires* (qui prévoient la suspension de la production du produit objet d'infraction prétendue (l'imitation) jusqu'à ce que le tribunal annonce sa décision finale), des *infractions collaboratrices* (qui ne sont pas des infractions en tant que telles, mais correspondent à l'utilisation des produits qui incorporent des pièces primordiales à l'exploitation du produit breveté) et du *revirement de la charge de preuve* (qui signifie que lorsqu'on soupçonne qu'un produit breveté est enfreint, c'est le suspect qui doit prouver le contraire).
- v) *La durée de protection* : et qui est basée sur une formule qui diffère selon la méthode de calcul de la durée de vie du brevet. Ainsi, lorsque le régime compte cette durée à partir de la date de dépôt de la demande, la valeur de cette composante est de $\frac{x}{20}$; où $0 \leq x \leq 20$ représente la durée de protection prévue par la loi et exprimée en années. Toutefois, lorsque le régime compte la durée de vie du brevet à

partir de la date de son octroi, la valeur de cette composante se détermine sur la base de la formule suivante : $\frac{x}{17}$, où $0 \leq x \leq 17$. Ainsi, un pays qui prévoit une durée de protection de vingt années du brevet à partir de la date de dépôt de la demande, obtient une valeur de $\frac{20}{20} = 1$, alors que pour une durée de dix années uniquement, il obtient une valeur de $\frac{10}{20} = \frac{1}{2}$.

Etant considéré comme la meilleure mesure du potentiel de protection des brevets (**Fink et Primo-Braga ; 1998 ; Lippoldt et Park, 2008**), c'est cet indice que nous avons retenu pour l'évaluation du potentiel de brevet en Tunisie sur la période de 1995 à 2010 (graphique 3.27).

Graphique 3.27 Evolution de l'indice des brevets en Tunisie



Depuis 1995, la Tunisie dispose d'un système de brevet dont le potentiel de renforcement s'est prononcé depuis l'entrée en vigueur, dans un premier temps, des dispositions générales des accords ADPIC en 2000 (indice de brevet passant de 2,11 en 1995 à 3,45 en 2000) et, dans un second temps, des dispositions spécifiques aux produits pharmaceutiques et produits alimentaires en 2006.

En 2005, l'indice de brevet en Tunisie s'élève à 3,95 et qui constitue une valeur élevée relativement à la moyenne pour 92 PED calculée par **Lippoldt et Park (2008)** et qui s'élève à 3 en 2005. Sa valeur depuis 2006 (4,23) est très comparable avec la valeur moyenne de 4,3 des 30 pays développés considérés dans l'échantillon de **Lippoldt et Park (2008)**.

3.2.2.3- Infrastructure institutionnelle de recherche et d'innovation

Le développement d'une véritable activité de recherche scientifique ne peut s'exprimer en l'absence d'un cadre institutionnel qui la concrétise et assure la cohérence entre ses différents acteurs (chercheurs académiques, professionnels, industriels, etc.). Depuis la promulgation de la loi d'orientation n°96-6 du 31 janvier 1996 relative à la recherche scientifique et au développement technologique (**JORT**), la recherche scientifique en Tunisie acquiert une attention particulière de l'Etat. C'est dans ce sens que des laboratoires et unités de recherche ont été établis non seulement au sein des établissements universitaires, mais également au sein des établissements publics de recherche et des établissements publics de santé (**MESRST, 2010**).

Le domaine des sciences de la vie et des biotechnologies accapare la part majoritaire (plus que 50%) du total des laboratoires et unités de recherche en Tunisie. Ceci dénote de l'importance accordée par l'Etat tunisien à ces domaines de recherche et confirme l'orientation de la politique tunisienne en matière de recherche ; l'accent étant mis sur l'exploitation des ressources naturelles de la Tunisie (la faune et la flore) pour développer ses compétences en matières des biotechnologies appliquées à l'agriculture, à l'environnement et à la santé. Sur ce dernier plan, l'objectif est de faire de la Tunisie un pôle d'exportations et de produits et services de santé.

Ceci est d'autant plus réalisable que le secteur pharmaceutique tunisien affirme tant sa compétitivité structurelle que sa compétitivité-prix. C'est dans ce sens que le développement de la recherche dans l'industrie pharmaceutique, qui nécessite une adaptation continue à l'évolution de l'offre (laboratoires pharmaceutiques étranger) et de la demande (évolution des besoins) et du cadre réglementaire (dépôt, expiration des brevets), s'avère crucial pour que la Tunisie puisse persister sur un marché volatile et en forte concurrence.

A cet effet, des centres de recherche ont été créés au sein des ministères tunisiens s'occupant des domaines prioritaires. Leur rôle étant de consolider la recherche publique, leur nombre total s'élève à 34 en 2008 (Tableau 3.12).

Tableau 3.12 Répartition des centres de recherche publics sur les ministères en Tunisie

Ministères	Nombre de centres de recherche
Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche Scientifique et de la Technologie	12
Ministère de l'Agriculture et des Ressources Hydrauliques	9
Ministère de la Santé Publique	5
Ministère des Affaires Sociales, de Solidarité et des Tunisiens à l'Etranger	2
Ministère de l'Environnement et du Développement Durable	1
Ministère des Technologies de la Communication	1
Ministère des Affaires de la Femme, de la Famille, de l'Enfance et des Personnes Agées	1
Ministère de la Défense Nationale	1
Ministère de la Justice et des Droits de l'Homme	1
Ministère de la Culture et de la Sauvegarde du Patrimoine	1
Total	34

Source : MESRST (2009)

Les données du tableau ci-dessus confirment la priorité donnée à la recherche dans les domaines de la l'enseignement supérieur (12 centres de recherche affiliés au MESRST) et de la santé publique (5 centres). C'est en vue d'assurer la cohérence entre ces différents centres de recherche et avec les industriels, la Tunisie a instauré le programme de recherche « Programme National de Recherche et d'Innovation » (PNRI)

et qui a donc pour mission d'encourager la coopération entre la sphère de la recherche et celle de l'industrie en vue de propulser l'innovation technologique au sein des entreprises industrielles (MIT, 2011).

Dans cette même perspective, l'Etat tunisien a créé 28 centres techniques industriels (CTI) répartis sur tout le territoire tunisien et spécialisés dans de nombreux domaines technologiques. Leur mission est d'assister les entreprises dans l'amélioration de leur compétitivité. Il s'agit donc de structures de recherche technologique sous le contrôle de l'Etat et qui ont une fonction de soutenir une filière industrielle composée en général par une forte proportion de PME (MIT, 2011).

Dans cette perspective, ces centres assurent des activités indépendantes de veille technologique, de recherche, de développement, de normalisation dont ils mettent les résultats au service des industriels privés. Les interactions entre les CTI et les entreprises industrielles se traduisent ainsi par des transferts de technologies sous forme de formation, d'assistance technique, de développement durable. Leur expertise dans les domaines spécialisés bénéficie aux entreprises industrielles en matière d'innovation technologique et donc de compétitivité. C'est le Centre Technique de la Chimie (CETC) qui assure ces fonctions auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

Afin d'assurer la proximité entre le domaine de la recherche et celui de l'industrie, la Tunisie a également procédé à l'établissement de 10 technopôles spécialisés dans différents domaines de l'industrie (Tableau 3.13) et gérés par des sociétés privées sous la tutelle et le contrôle de l'Etat.

Tableau 3.13 Nombre et spécialité des technopôles en Tunisie (2008)

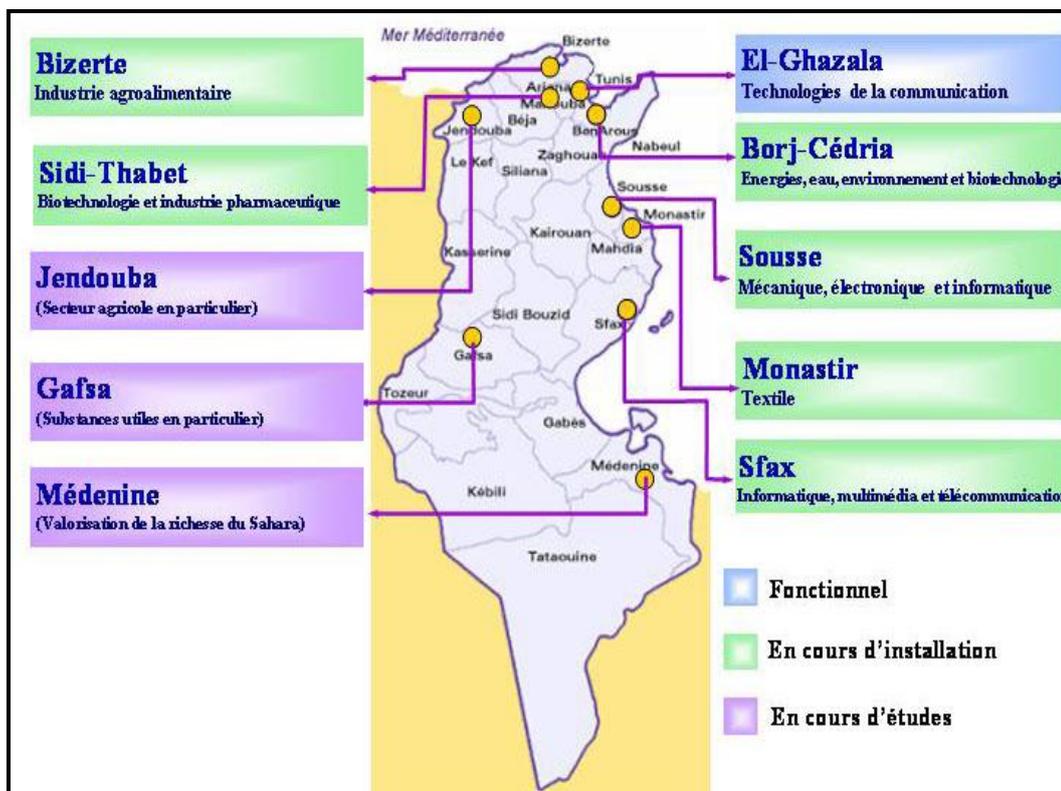
Technopôle	Spécialité	Objectifs
El Ghazala	Technologies de l'information et de la communication	<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser la recherche scientifique dans les domaines liés aux priorités nationales et aux besoins du monde économique. - Promouvoir l'innovation
Borj Cedria	Energie, environnement et biotechnologie végétale	

<i>Sidi Thabet</i>	<i>Biotechnologie appliquées à la santé et l'industrie pharmaceutique</i>	<p>technologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favoriser l'incubation et la création d'entreprises innovantes par la valorisation des résultats de la recherche. - Promouvoir les projets innovants à haute valeur ajoutée. - Polariser les entreprises économiques dont les activités sont basées sur la Recherche-Développement et l'Innovation Technologique. - Stimuler la création d'emplois, en particulier pour les diplômés de l'enseignement supérieur. - Améliorer la capacité compétitive de l'entreprise tunisienne. - Promouvoir le partenariat public – privé. - Favoriser l'investissement direct étranger.
Sousse	Mécanique, électronique et informatique	
Sfax	Informatique, multimédia et communication	
Monastir	Textile et habillement	
Bizerte	Agro-alimentaire	
Jendouba	Les grandes cultures	
Gafsa	Les substances utiles	
Médenine	La valorisation des ressources du Sahara	

Source : MESRST (2009)

Ces technopôles sont répartis sur tout le territoire tunisien. Leur localisation est déterminée en fonction d'un ensemble d'avantages comparatifs naturels (ressources naturelles) et construits (infrastructures logistique) qui divergent selon leur spécialité (graphique 3.28).

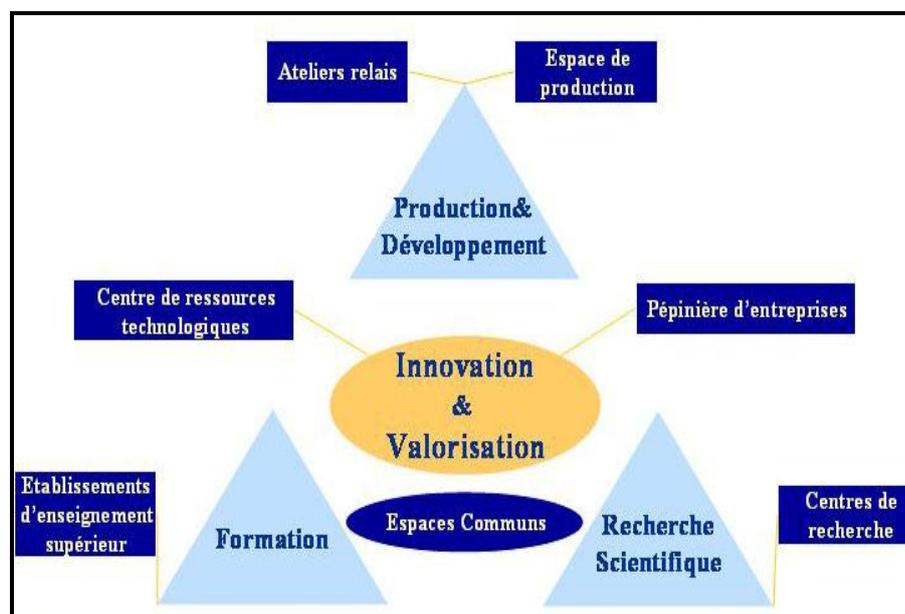
Graphique 3.28 Répartition régionale des technopôles en Tunisie



Source : MESRST (2011)

Les technopôles représentent une organisation d'un ensemble de structures administratives, industrielles, de formation, de recherche regroupés dans un espace géographique donné (graphique 3.29) et ayant pour objectif de mettre en place des mécanismes de développement de compétences de qualité (à travers la promotion des interactions entre ces structures) dans les différents domaines de la technologie afin d'accroître les capacités de maîtrise et d'absorption des nouvelles technologies et donc les capacités d'innovation des entreprises industrielles en Tunisie.

Graphique 3.29 Configuration des technopôles en Tunisie



Source : MESRST (2011)

Depuis 1999, les 10 technopôles créés, dont celui de *Sidi Thabet* spécialisé dans la *biotechnologie, l'industrie pharmaceutique et les Sciences de la vie appliquées à la santé*, concrétisent une des plus récentes orientations de la politique industrielle tunisienne, visant, tel qu'avancé dans le X^{ème} Plan de développement (2002-2006), à favoriser le rapprochement entre les secteurs productifs et ceux de formation et de recherche.

L'établissement du biotechpôle de *Sidi Thabet* en novembre 2002 en vertu du décret du 22/10/2002, concrétise les objectifs de la politique industrielle tunisienne en termes de promotion de la recherche et de l'innovation dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique. Il joue le rôle d'un catalyseur des investissements innovants susceptibles d'améliorer l'attractivité de la Tunisie (de ce technopôle) vis-à-vis des investissements biopharmaceutiques *innovation seeking* nationaux et étrangers. Le biotechpôle de *Sidi Thabet* regroupe un ensemble d'institutions qui déploient leurs efforts en collaborations les uns avec les autres en vue de propulser la recherche et l'innovation dans le domaine des biotechnologies appliquées à la santé (Tableau 3.14).

La pépinière d'entreprises du biotechpôle de *Sidi Thabet* est fondée dans le cadre de la stratégie de création de pépinières d'entreprises dans les organismes de recherche, les

universités et les technopôles spécialisés. Elle est destinée à soutenir les investisseurs à concrétiser leurs projets d'entreprises en évitant les obstacles liés au manque d'expertise en gestion de projet, aux ressources financières, à la réalisabilité technique et économique de l'innovation, etc. (Fayolle et al., 2010).

Tableau 3.14 Structures de recherche et d'innovation du biotechpôle de Sidi Thabet

Structure	Nature	Mission
Institut Supérieur de Biotechnologies Sidi Thabet (ISBST)	Etablissement universitaire public	<ul style="list-style-type: none"> - Offrir une formation pluridisciplinaire dans les domaines des biotechnologies appliquées aux secteurs pharmaceutique et de la santé.
Institut National de Recherche et d'Analyse Physico-chimique (INRAP)	Centre public de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Exécution d'analyses quelles que soient leurs origines : centres de recherche publics ou privés, PME, laboratoires experts de contrôle, laboratoires universitaires, etc. ; - Etude de problèmes analytiques complexes, participation à des programmes pluridisciplinaires de recherche, transposition de méthodes analytiques, développement de sujets orientés sur des applications ; - Participation à la formation d'ingénieurs, de chercheurs et de techniciens, organisation de cycles de formation continue, contribution à la formation d'étudiants en fin d'études ; - L'INRAP est doté d'une bibliothèque regroupant des revues scientifiques et des ouvrages couvrant les différents aspects de l'analyse physico-chimique. Ce qui permet à son propre personnel aussi bien qu'aux industriels et aux chercheurs universitaires et autres d'être au courant de toute évolution dans ce domaine ; - Entretien et réparation des équipements scientifiques employés par l'INRAP ou assistance apportée à d'autres organismes, réalisation de montages spécifiques, etc.
Centre National des Sciences et Technologies	Centre public de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser des activités liées à la recherche dans le domaine des sciences et technologies nucléaires et leurs

Nucléaires (CNSTN)		<p>applications, à savoir les études, les projets et les programmes de recherches théoriques et pratiques ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Collecte et traiter les informations et données liées aux sciences, technologies et thèses de recherche nucléaires ; - Prestation de service aux institutions universitaires et entreprises publiques et privées sous forme d'assistance technique, formation et stages ; - Recommandations et conseils sur les questions relatives à la sûreté nucléaire et à la radioprotection lors de la réalisation de projets utilisant des techniques nucléaires à des fins pacifiques.
Centre de Ressources Technologiques des (CRT)	Centre public de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser la création d'entreprises à forte valeur ajoutée à proximité des Centres académiques et les aider à s'implanter dans le tissu industriel Tunisien ; - Mettre à disposition des espaces spécifiques d'accueil de nouvelles entreprises en biotechnologies ; - Offrir un débouché régional d'emploi ; - Renforcer la collaboration entre les universités, les hautes écoles et le secteur industriel ; - Fournir des analyses diverses en biotechnologies aux industriels ; - Assister scientifiquement et techniquement ces entreprises ; - Encadrement scientifique et technique des jeunes entrepreneurs installés dans la Pépinière ; - Mise à la disposition des différentes composantes de la Technopole de ressources spécifiques (bases de données, banques de prélèvements biologiques, documentation scientifique et technique).
Pépinière d'entreprise	Structure publique d'encadrement et de conseil	<ul style="list-style-type: none"> - Rechercher et promouvoir de nouvelles initiatives entrepreneuriales ; - Effectuer une évaluation des projets tout en fournissant une assistance à l'élaboration des études de faisabilité ;

		<ul style="list-style-type: none"> - Fournir des structures logistiques pour l'implantation de nouvelles entreprises ; - Assister les entreprises lors des phases de démarrage et de gestion en offrant des services dans les domaines suivants : organisation, finance administrative, fiscalité, marketing, informatique, télématique, formation managériale et transfert de technologie ; - Favoriser l'amélioration de la qualité de la production et des systèmes de production au travers de la diffusion de l'innovation technologique ; - Mettre en réseau les petites entreprises de la Pépinière et les entreprises externes, soit nationales, soit étrangères.
Des entreprises industrielles (installées dans la zone du <i>bioparc</i>)	Entreprises privées	Investir dans la R&D, la production et l'innovation dans le domaine des biotechnologies.

Source : *biotechpôle de Sidi Thabet (2011)*

Le Centre de Ressources Technologiques des (CRT) est un centre de recherche fondamentale ayant pour mission de mettre les résultats de ses recherches au service des projets d'entreprises émergents et centres de recherche appliquée dans le domaine des biomédicaments et des biotechnologies appliquées à la santé. Il représente donc un maillon entre l'incubateur (pépinière) et les entreprises. Industrielles. Trois sous-centres lui sont affiliés à cet effet : un centre de développement des bioprocédés, un centre des ressources et un centre de valorisation et de transferts.

Par leur réunion dans un espace géographique unique, le biotechpôle ambitionne le tissage d'un réseau d'acteurs de différentes sphères (universitaires, industrielles, administratives, de recherche) dont les interactions s'articulent autour de partenariats de R&D, de formation, de production, d'innovation technologique¹²⁹.

¹²⁹ Annexe 3.6.

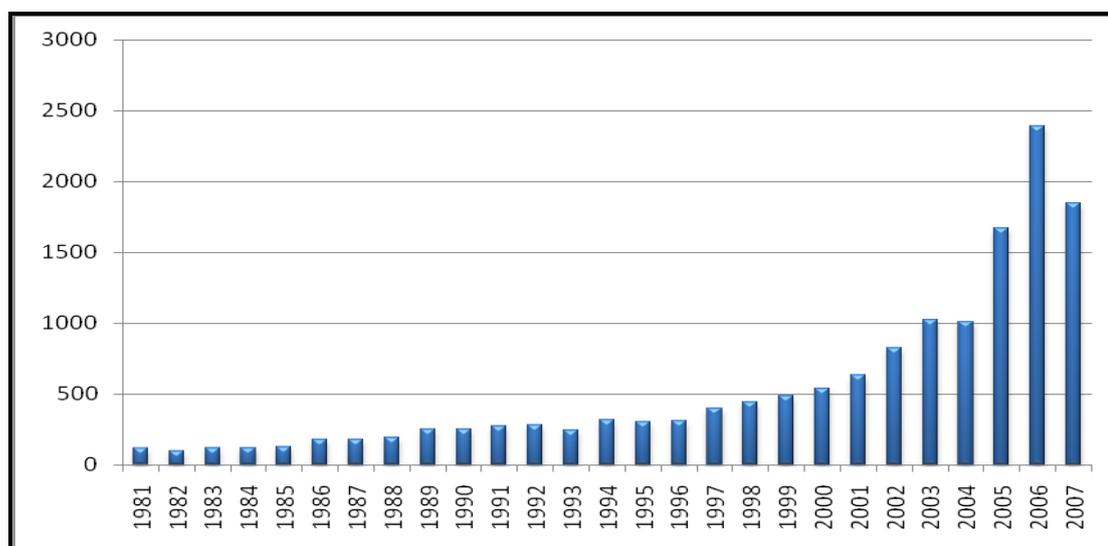
3.2.3-Les performances de l'innovation pharmaceutique en Tunisie

Les efforts déployés par l'Etat tunisien en vue de renforcer le système pharmaceutique national d'innovation sont censés accroître les capacités et les performances de l'innovation locales dans le secteur. Celles-ci sont en général évaluées par le nombre de publications scientifiques (3.2.3.1) et le nombre de brevets (3.2.3.2).

3.2.3.1- Les publications scientifiques

Depuis les années 1980, le nombre de publications scientifiques en Tunisie est en nette croissance, passant de 115 en 1981 à 1010 en 2004 (graphique 3.30).

Graphique 3.30 Evolution des Publications Scientifiques en Tunisie (1981- 2007)

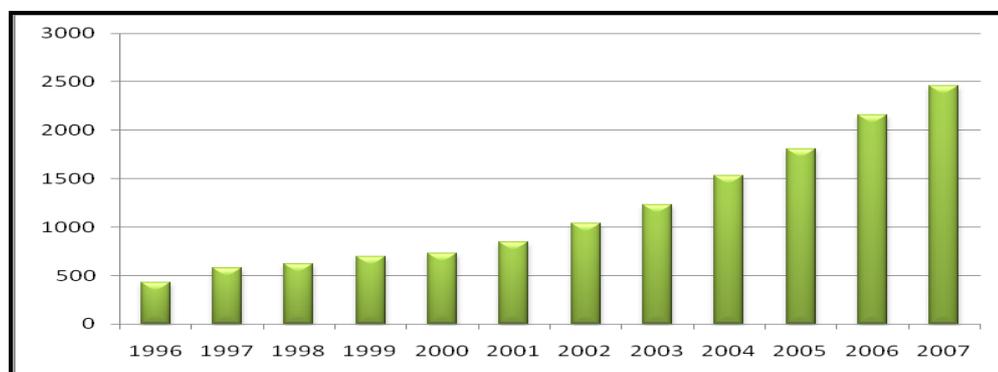


Source : MESRST (2006a ; 2010) ; Yacoub, N. (2008b, 2008c)

En revanche, nous observons que l'évolution des publications scientifiques se caractérise par des périodes d'expansion alternées avec des années de replis dont le premier, de 13%, a été enregistré en 1982, le second de 14% en 1993 et le troisième, plus léger (1,3%) en 2004. Après un véritable décollage en 2005 (65%) et en 2006 (43%), une baisse marquante de 22% du nombre de publications scientifiques en Tunisie a été enregistrée en 2007. La croissance notable du nombre des publications s'explique dans une grande mesure par l'accroissement du nombre de laboratoires et d'unités de recherche en Tunisie au début des années 2000. Par ailleurs, l'observation de la structure de ces publications montre que la baisse concerne les publications au

niveau national alors que les publications des tunisiens dans des revues étrangères est en croissance notable depuis les quinze dernières années (graphique 3.31).

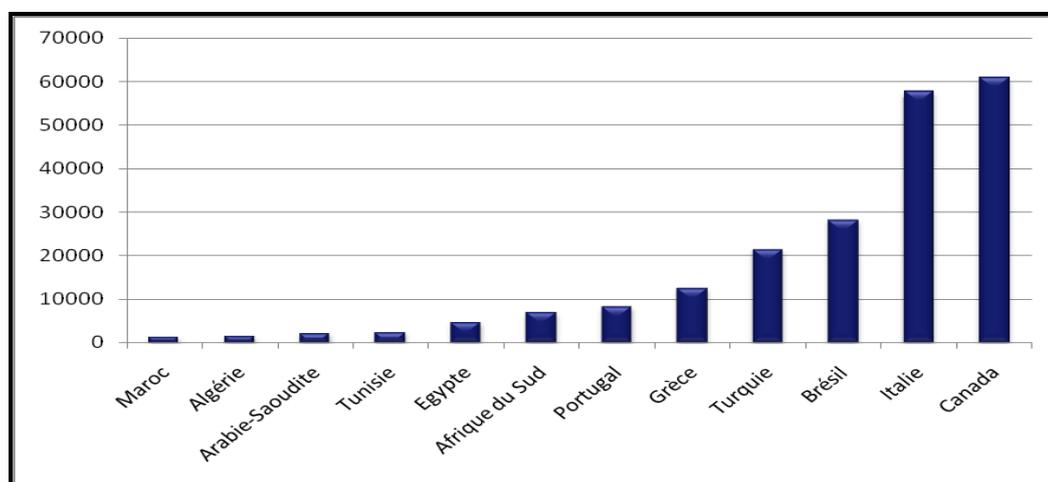
Graphique 3.31 Evolution des documents scientifiques des chercheurs tunisiens (1996 - 2007)



Source : à partir de la base de données SCOPUS

En effet, le MESRST insiste sur le fait que les publications doivent être plus pensées en termes de qualité qu'en termes de quantité, des standards plus stricts ont été établis pour l'acceptation des propositions au niveau national (MESRST, 2010).

Graphique 3.32 Documents scientifiques dans la base de données SCOPUS en 2007



Source : à partir de la base de données SCOPUS

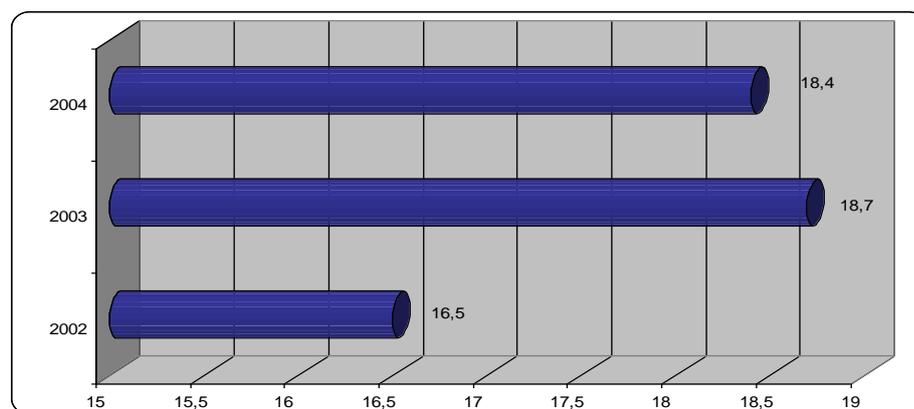
Bien que le nombre des publications scientifiques tunisiennes à l'étranger ait progressé, il demeure relativement faible par comparaison avec des pays développés (l'Italie ou le Canada), voire avec d'autres pays en développement et émergents comme l'Egypte, la Turquie ou le Brésil. La répartition des publications scientifiques à la base de données *Scopus* par nationalité d'origine des chercheurs, démontre que la Tunisie (2.461

publications en 2007) devançant le Maroc (1.408), l'Algérie (15.11) et l'Arabie Saoudite (2.216) est devancée par l'Egypte (4.784), l'Afrique du Sud (6.975) et encore largement dépassée par la Turquie (21.418) et le Brésil (28.232).

Par ailleurs, l'efficacité de cette variable comme indicateur du potentiel de la recherche scientifique est à relativiser dans la mesure où les publications retenues sont en nombre absolu. Tandis que, afin de neutraliser l'effet de la taille de la population (plus particulièrement du nombre de chercheurs), il est plus pertinent de considérer le nombre de publications par chercheur.

Au niveau sectoriel, les publications scientifiques dans le domaine pharmaceutique représentent une part relativement importante, soit une moyenne approximative de 18% (graphique 3.33). En revanche, leur nombre a légèrement régressé de 191 publications en 2003 à 186 en 2004.

**Graphique 3.33 Publications scientifiques pharmaceutiques en Tunisie en %
(2002- 2004)**



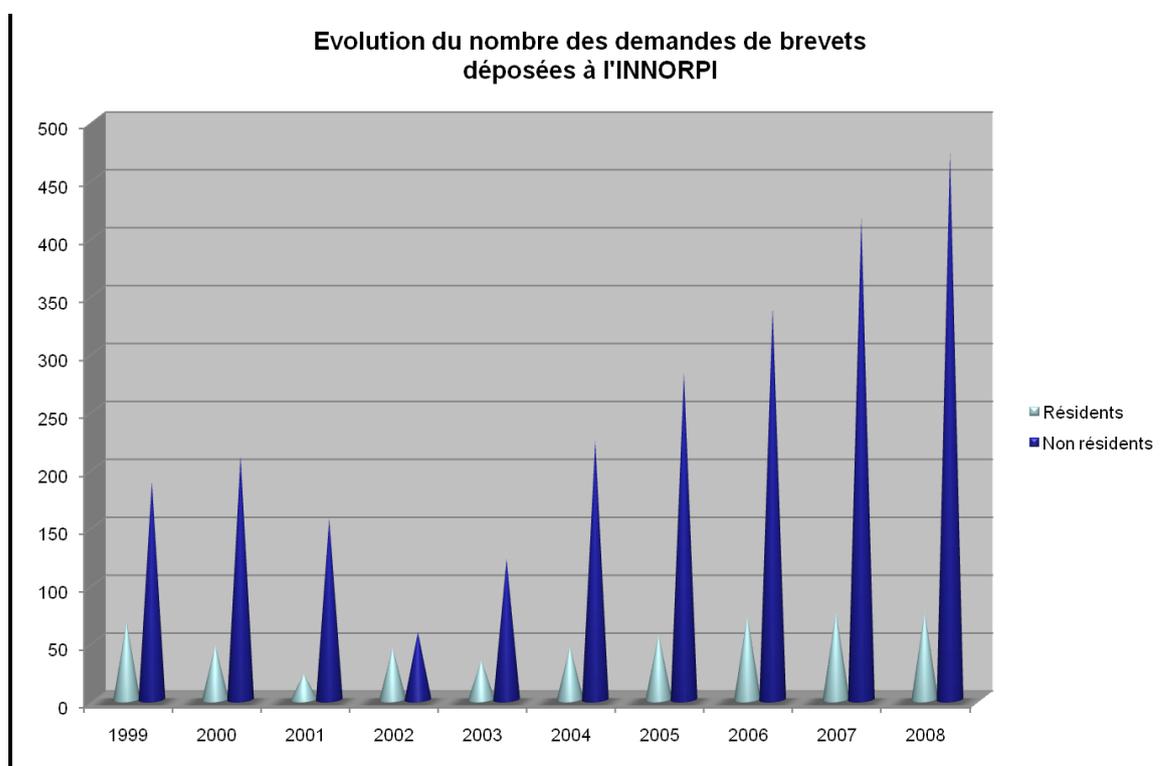
Source : MESRST (2006a)

D'après le graphique ci-dessus, nous observons que la part du secteur pharmaceutique dans le total des publications scientifiques en Tunisie a également baissé de 18,7% à 18,4% pour les mêmes années. Cette diminution correspond à la baisse du nombre de diplômés en pharmacie pour l'année 2003-2004 ce qui s'explique par la baisse du nombre des mémoires de fin d'études en pharmacie. En outre, la baisse de la part des publications scientifiques pharmaceutiques a été compensée par l'accroissement de la part de celles dans d'autres champs disciplinaires, en l'occurrence les sciences sociales, l'agriculture, l'informatique, les sciences technologiques (MESRST, 2006a).

3.2.3.2- Les brevets pharmaceutiques en Tunisie : un taux national toujours marginal

L'évolution des demandes de brevets en Tunisie montre aussi bien leur croissance que leur faiblesse. Sur les huit dernières années, l'INNORPI reçoit une moyenne de 250 dépôts de brevets par an. Comme le montre la graphique 3.34, le total des dépôts de brevets en Tunisie a enregistré une chute considérable de 150% passant de 257 en 2000 à 103 en 2002, mais une augmentation continue depuis 2000, pour atteindre 492 demandes en 2008.

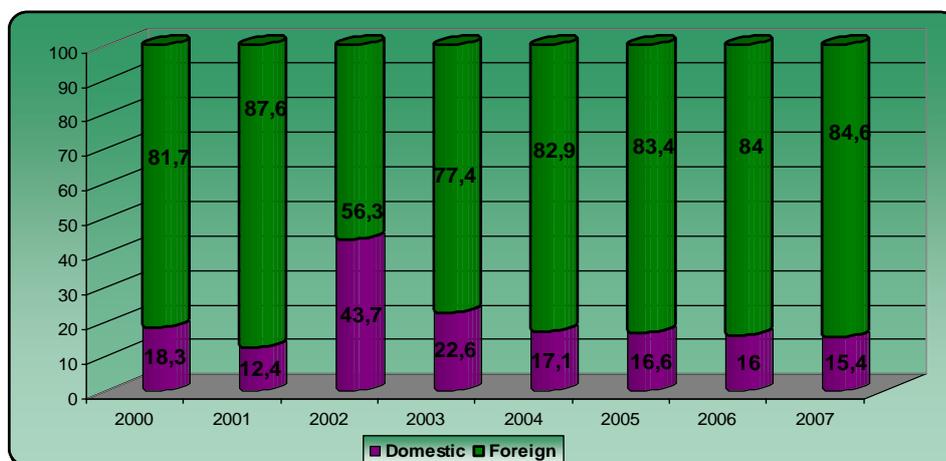
Graphique 3.34 Evolution du nombre de demandes de brevets déposés à l'INNORPI (1999- 2008)



Source : à partir de l'INNORPI (2010)

Le graphique ci-dessous montre également que la part majoritaire des dépôts de brevets est originaire des non-résidents. Entre 1984 et 1994, un total de 1720 demandes de brevets a été enregistré en Tunisie dont 285 seulement sont déposées par des résidents, soit 16,6%, (Visentin, 2005) (graphique 3.35).

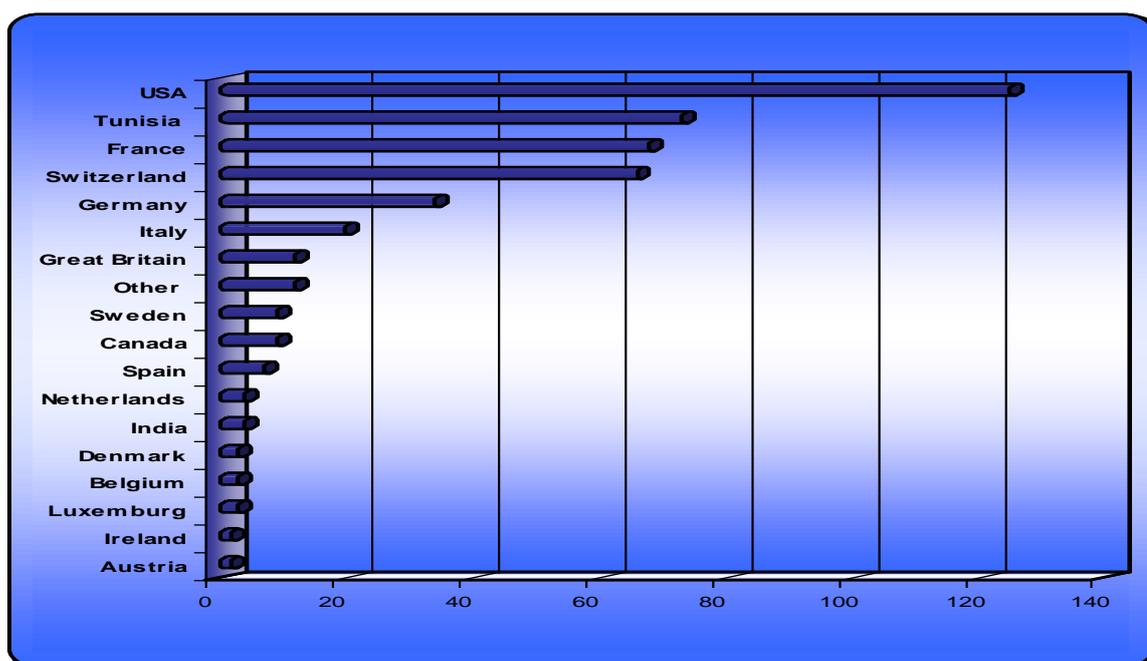
Graphique 3.35 Evolution de la répartition des demandes de brevets par des résidents et des non-résidents en % (2000- 2006)



Source : à partir de l'INNORPI (2008)

La part des brevets déposés par des non-résidents représente en moyenne 80% du nombre total des demandes de brevets en Tunisie entre 2000 et 2008. Depuis 2005, nous observons une stabilisation de la part des brevets déposés par des résidents (environ 16%) et de celle par des non-résidents (environ 84%).

Graphique 3.36 Répartition des demandes de brevets par Nationalité du déposant (2006)

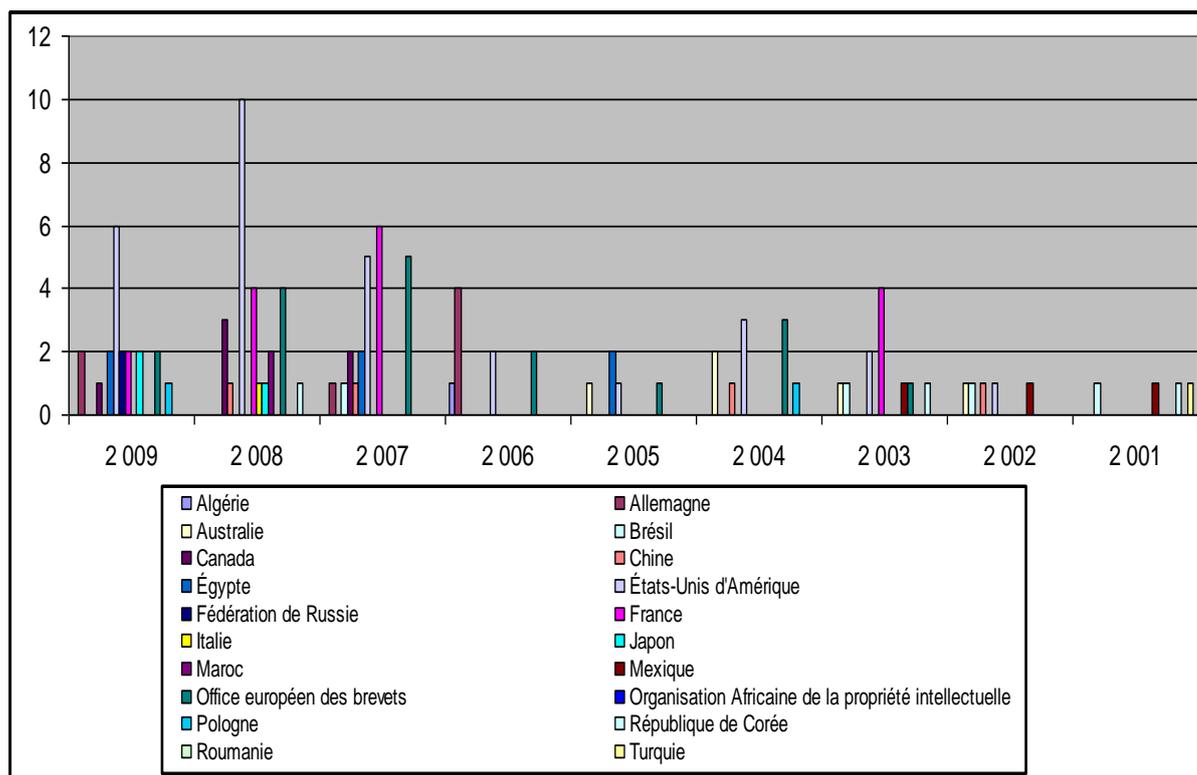


Source : à partir de l'INNORPI (2008)

Le graphique précédent montre que les déposants en provenance des Etats-Unis détiennent la part majoritaire des demandes de dépôt de brevets (tous secteurs confondus) en Tunisie (27% en 2006). Ils devancent la Tunisie qui se situe au deuxième rang avec une part de 16% et la France (15%). La Suisse se situe au quatrième rang (14%) devançant l'Allemagne (7,5%) et l'Italie (4,4%).

Le nombre de dépôt de brevets par des résidents à l'étranger, montre une évolution en dents de scie entre 1995 et 2009 (graphique 3.37). L'Algérie accapare la part majoritaire des dépôts de brevets tunisiens, suivie par la France, l'Allemagne, le Japon, l'Egypte, le Maroc et qui constituent les principaux partenaires commerciaux (pays importateurs) de la Tunisie.

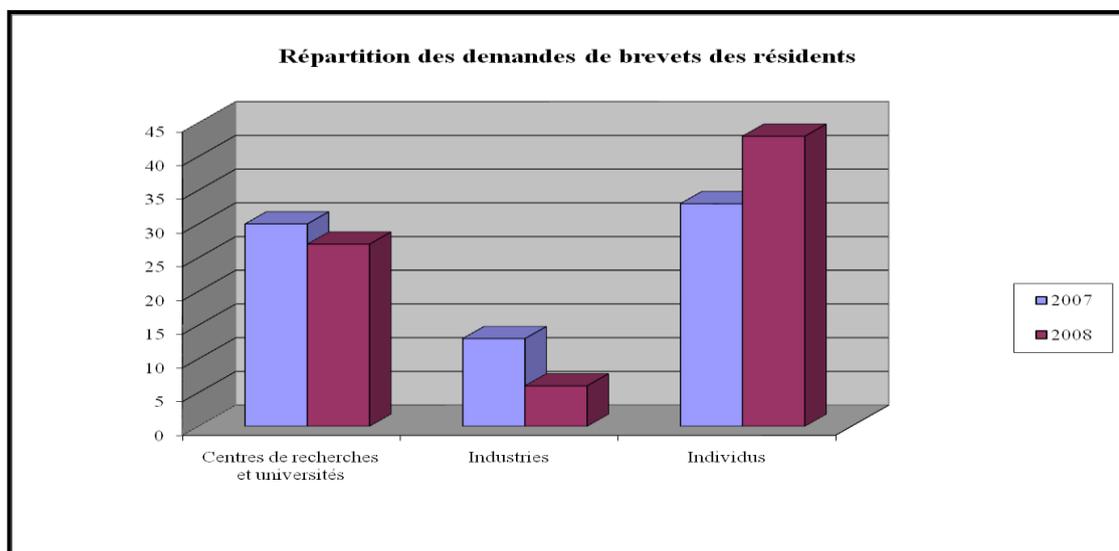
Graphique 3.37 Répartition des demandes de brevets tunisiens dans le monde (2006)



Source : OMPI (2011)

Parallèlement, les données de l'INNORPI montrent aussi que la part majoritaire des demandes de brevets par des résidents en Tunisie provient d'inventeurs individuels avec 60% d'un total de 70 demandes en 2008 (graphique 3.38).

Graphique 3.38 Répartition des demandes de brevets en des résidents par nature du déposant



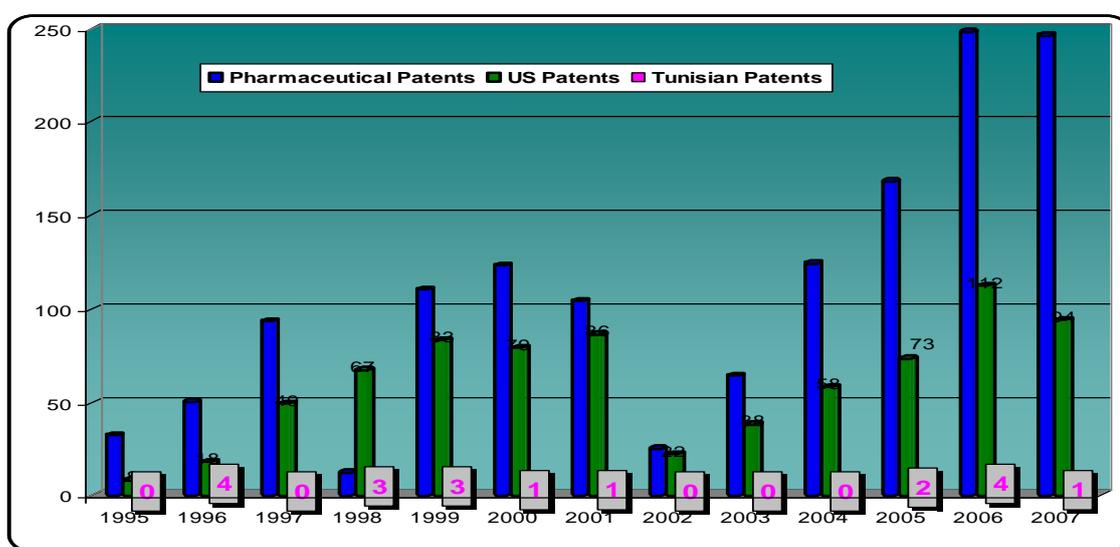
Source : à partir de l'INNORPI (2010)

Alors que la contribution des centres de recherche et des universités occupe la deuxième place avec 38,5% en 2007, celle des entreprises industrielles privées ne compte que 15,7%. Cette part a baissé davantage à 6,7% en 2008. Cette baisse, accompagnée d'une baisse de la part des centres de recherche et des universités (36,5%), a été compensée par une augmentation de la contribution des inventeurs individuels (56,8%). Ceci indique que les entreprises tunisiennes (et celles installées en Tunisie) ne sont pas enclines à protéger leurs inventions par des brevets et/ou que les inventions élaborées au sein des entreprises privées sont déposées au nom de leurs inventeurs (chercheurs, ingénieurs, etc.).

Sur le total de demandes de brevets entre 1984 et 1994, seulement 297 sont des demandes de brevets pharmaceutiques, soit une part de 17,3%. Toujours est-il que seulement 8 (2,7%) de ces demandes sont déposées par des tunisiens (INNORPI, 2008). Entre 1995 et 2001, le nombre de demandes de brevets pharmaceutiques reçues par l'INNORPI a augmenté à 348 pour atteindre 800 en 2004 (El Kateb, 2005). Ces brevets ont été acceptés en *mailbox* ce qui explique la faiblesse relative des demandes déposées avant 2005. Cette tendance a en effet changé depuis janvier 2005, avec l'abolition du système de *mailbox* et la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments en Tunisie sans obstacles réglementaires.

Jusqu'au milieu des années 1990, les laboratoires pharmaceutiques allemands sont à l'origine de plus de 50% des demandes de brevets en Tunisie. Cependant, depuis 1996, les laboratoires américains ont commencé de prendre de l'ampleur avec une part majoritaire de 60% du total des demandes de brevets pharmaceutiques en Tunisie pour atteindre un taux de 100% en 2001 ; toutes les demandes de brevets pharmaceutiques reçues par l'INNORPI ont été déposées par des laboratoires américains.

Graphique 3.39 Brevets Pharmaceutiques Obtenus par des Tunisiens et des Américains (1995-2007)



Source : à partir de l'INNORPI (2008)

En effet, il apparaît une prééminence notable des brevets pharmaceutiques détenus par les laboratoires d'origine américaine, soit 46% en 2006 et 40% en 2007. Tandis que la contribution des laboratoires tunisiens demeure marginale, avec un seul brevet accordé en 2007. *A priori*, cet indicateur dénote de la faiblesse de l'activité d'innovation pharmaceutique en Tunisie. En revanche, de nombreuses critiques sont adressées au nombre de brevets déposés et/ou obtenus comme mesure fiable des capacités et des performances de l'innovation d'une firme, d'une industrie ou d'une économie. Une démarche complémentaire est donc judicieuse afin de pouvoir mesurer les capacités et les performances d'innovation pharmaceutique en Tunisie, dont l'évaluation permettrait de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. D'où l'intérêt de la méthodologie d'enquête dont les différentes phases d'élaboration seront présentées dans le chapitre suivant.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, le secteur pharmaceutique tunisien a connu des transformations menées par des facteurs réglementaires, politiques, sociaux, économiques. Le fait le plus saillant de son évolution demeure sans doute son ouverture aux investissements privés en 1986 et qui a marqué la naissance d'une « industrie » pharmaceutique tunisienne. Cette réforme s'est inscrite dans le cadre d'une politique économique tournée vers l'extérieur et axée sur l'encouragement des investissements privés aussi bien nationaux qu'étrangers. Elle va de pair avec une politique industrielle d'appui et de protection d'une industrie pharmaceutique locale naissante. Ceci apparaît dans les nombreuses mesures protectionnistes accordées aux industriels locaux dans le secteur, dont la plus importante est la loi de corrélation. Si cette politique industrielle a été de nature à propulser le développement des capacités de production et dynamiser l'industrie pharmaceutique tunisienne (indicateurs de production), ce développement même, conjointement à l'intensification de la concurrence internationale suite à l'ouverture économique de la Tunisie, a imposé depuis les années 2000, une redéfinition des objectifs de la politique industrielle tunisienne vers la création d'un tissu d'entreprises locales compétitives et innovantes.

C'est dans ce contexte que la Tunisie s'investit dans la consolidation des capacités d'innovation locale, en particulier, dans certains secteurs prioritaires, dont la santé i.e. la pharmacie et les biotechnologies appliquées à la santé. Les efforts déployés par l'Etat tunisien dans cette perspective, apparaissent dans la mise en place d'une politique d'éducation et de formation des ressources humaines dans les sciences pharmaceutiques et les biotechnologies, la diversification des mécanismes de financement de l'innovation, l'aménagement d'une infrastructure logistique, de communication et institutionnelle favorable, l'adoption d'une politique technologique orientée vers les transferts de technologie tant à l'échelle nationale (les technopôles) qu'à l'échelle internationale (encouragement aux IDE, coopérations internationales), etc.

La vitesse et l'intensité des réformes et mesures appliquées par la Tunisie à cet effet marquent l'émergence d'un système sectoriel national d'innovation (pharmaceutique) et

soulignent la transformation profonde, tant quantitative que qualitative, qu'a connue l'industrie pharmaceutique tunisienne sur les vingt dernières années. Mais cette industrie connaît encore des transformations de différents ordres, dont le plus marquant est d'ordre réglementaire et se traduit par l'entrée en vigueur des accords ADPIC depuis janvier 2006 et les enjeux en termes de compétitivité et d'innovation en découlent pour les laboratoires pharmaceutiques locaux.

En effet, dans le cadre de ses engagements vis-à-vis de l'OMC, la Tunisie s'est également investie dans le renforcement de son système de brevet dont le potentiel de protection s'approche à celui dans les pays développés. Mais, *quel impact ce renforcement du système de brevets a-t-il sur l'innovation en Tunisie, en l'occurrence dans l'industrie pharmaceutique ?*

A ce stade de l'étude, la réponse à cette question, qui constitue, nous le rappelons, la problématique de notre recherche, requiert l'adoption d'une méthodologie de recherche différente (mais complémentaire à l'analyse du SSNI en Tunisie) et plus ciblée sur les acteurs directs de l'innovation pharmaceutique, à savoir, les laboratoires fabricants de médicaments en Tunisie. L'objectif de cette approche est donc d'évaluer si et dans quelle mesure ces laboratoires sont *innovation oriented* et d'analyser leurs capacités d'innovation : ce sont deux variables en fonction desquelles se détermine le rôle de la brevetabilité en tant que moteur ou au contraire en tant que frein à l'innovation pharmaceutique locale.

4- CHAPITRE QUATRIEME

ENQUETE AUPRES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE : METHODOLOGIE EMPIRIQUE ET ANALYSE DES PREMIERS RESULTATS

« Une autre caractéristique des données qualitatives est leur richesse et leur caractère englobant avec un potentiel fort de décryptage de la complexité »

Miles, M.B. et Huberman, A.M. (2003, p.27)

INTRODUCTION

A ce niveau de l'analyse, nous adoptons une démarche empirique dont l'objectif est de compléter les conclusions tirées des débats théoriques autour des impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique, en ciblant l'étude sur le cas de l'industrie pharmaceutique tunisienne. L'objectif de cette approche empirique est double. Sur un premier plan, il s'agit de combler le manque des données sur certaines variables importantes dans l'étude des capacités d'innovation de l'industrie pharmaceutique tunisienne.

Sur un deuxième plan, il s'agit d'évaluer ces capacités d'innovation à travers l'analyse aussi bien des stratégies de constitution du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (afin de déterminer si et dans quelle mesure elles sont orientées vers l'accumulation de la connaissance et des technologies) que de l'efficacité du système sectoriel national d'innovation.

Cette analyse est essentielle afin de pouvoir cerner l'impact de la brevetabilité des médicaments sur la nature et l'évolution de l'innovation pharmaceutique en Tunisie, et qui fera l'objet de la troisième partie de cette recherche. Tandis qu'à ce niveau de l'étude, l'accent est mis sur la présentation du cadre méthodologique de l'approche empirique et qui consiste en enquête qualitative, concrétisée par des entretiens menés auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

A un premier niveau, sera présentée la phase *pré-entretiens*, dans laquelle, d'abord, nous rappelons la problématique et définissons les hypothèses de la recherche, identifions l'objectif de l'enquête et expliquons la démarche méthodologique de sa concrétisation. Ensuite, sera présentée la phase *per-entretiens* i.e. le contexte de déroulement des entretiens (4.1).

A un deuxième niveau, nous présentons les phases *post-entretiens* qui s'articulent, dans un premier temps, autour du traitement empirique des données collectées et, dans un second temps, autour de l'interprétation des premiers résultats (4.2). Cette présentation se présente comme une étude introductive en vue d'un abord plus approfondi de la problématique.

4.1- METHODOLOGIE DE L'ENQUETE EMPIRIQUE AUPRES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE

Les études empiriques analysant l'impact des brevets sur l'innovation tentent en quasi-totalité d'affiner les réponses théoriques à cette problématique et de lever l'ambiguïté qui en découle. L'ensemble de ces études se classifie en deux catégories. La première, qui porte généralement sur un échantillon de pays et/ou de secteurs, regroupe les estimations économétriques à partir de séries chronologiques ou de données de panel. La deuxième catégorie regroupe les études portant sur des données d'enquêtes.

Bien que l'objectif soit le même pour les deux catégories d'études, en termes d'affinement et de ciblage des résultats théoriques, la méthodologie adoptée diffère. Contrairement aux études économétriques revêtant en général une dimension macroéconomique, la méthodologie d'enquête, qu'elle soit quantitative ou qualitative, revêt plutôt une dimension microéconomique.

Les enquêtes portant sur des questions particulières et pointues telles que l'impact des brevets sur l'innovation, sont généralement effectuées à une grande échelle et nécessitent donc un investissement lourd aussi bien en termes de financement qu'en termes de temps. Ceci justifie le fait que cette catégorie de méthodologie empirique (enquête) soit le plus souvent adoptée par des instituts spécialisés notamment publics¹³⁰ tels que l'INSEE et l'INPI (en France) et l'API, l'INS ou l'INNORPI (en Tunisie).

Bien entendu, le choix de la méthodologie adéquate est un élément déterminant de la fiabilité et de la qualité non seulement de l'étude empirique mais de tout le travail de recherche. Ce choix découle de la conjonction de nombreux facteurs qui peuvent être classées en deux catégories : des facteurs endogènes à la recherche même (objectifs, problématique, hypothèses, nature des données à collecter, ...) et des facteurs qui lui sont exogènes, tributaires plutôt du contexte dans lequel elle s'applique (disponibilité

¹³⁰ A titre d'exemple, nous citons l'enquête élaborée par l'INSEE sur les Technologies de l'Information et de la Communication menée auprès de 13.000 entreprises. http://www.insee.fr/fr/methodes/sources/pdf/methodologie_TIC_Entreprises.pdf

des données, nombre d'entreprises, ...). La présentation détaillée de la méthodologie de recherche, constituant le fondement même de tout travail empirique, est une étape primordiale permettant de synthétiser la problématique à traiter et, à partir des résultats de l'étude théorique et du système d'innovation pharmaceutique en Tunisie, fixer les objectifs à atteindre et poser les hypothèses à tester.

Tenant compte de l'ensemble de ces facteurs, nous présentons notre méthodologie empirique en trois phases: la phase *pré-entretiens* (ou phase de la préparation du support de l'enquête) (4.1.1) et la phase *per-entretiens* (phase du déroulement des entretiens i.e. de la collecte des données) (4.1.2).

4.1.1-Phase pré-entretiens

Le choix de la méthode de recueil des données est une étape cruciale qui détermine largement la fiabilité de la recherche et la pertinence de ses résultats. Une méthodologie appropriée permet de tester empiriquement la validité des hypothèses de la recherche, mais aussi de vérifier sa validité externe¹³¹.

C'est à cet effet que nous définissons de manière exhaustive notre méthodologie de recherche pour évaluer les impacts des brevets sur les perspectives d'innovation pharmaceutique en Tunisie : Nous rappelons d'abord notre problématique pour appuyer le choix de l'enquête comme méthodologie de recherche (4.1.1.1). Nous mettons ensuite en exergue les objectifs et les principales hypothèses de l'enquête (4.1.1.2). Et nous présentons enfin l'outil de recueil des données (4.1.1.3) et la population étudiée (4.1.1.4).

4.1.1.1- Rappel de la problématique et intérêt du choix de la méthodologie d'enquête

Après avoir réexposé la problématique de la recherche (4.1.1.1.1), il est important de récapituler les principaux objectifs de l'enquête empirique (4.1.1.1.2) et d'en définir les hypothèses (4.1.1.1.3) dont la validité sera testée dans le chapitre suivant.

¹³¹ « La validité externe concerne la possibilité d'étendre les résultats sur l'échantillon à d'autres éléments, dans des conditions de lieu et de temps différentes » (Royer et Zarlowski, 2003, p.189).

4.1.1.1- Conceptualisation de la problématique de recherche

La nouvelle théorie de l'innovation démontre que l'innovation n'est pas un phénomène isolé au sein de la firme (*cf.* chapitre premier). Le modèle interactif et, plus récemment, l'approche systémique de l'innovation mettent en exergue qu'innover est une activité qui implique un processus mettant en exploitation de nombreux facteurs orchestrée par des interactions entre de nombreux acteurs en vue de la production de nouveaux produits, procédés, la génération de nouvelles idées, l'ouverture de nouveaux marchés, ... etc.

Ainsi, afin d'analyser l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie impose la décomposition de notre question centrale en questions secondaires. Nous rappelons que notre question centrale est : *est-ce que la brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie ?* La réponse à cette question dépend des réponses aux questions suivantes :

- Est-ce que les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont innovation oriented (ou innovation seeking) ?
- Le cas échéant, quelles sont les capacités d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ?
- Quelle innovation dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ? (endogène et/ou via les transferts de technologie).
- Quelles sont les performances d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ?
- Est-ce que la politique industrielle et technologique tunisienne joue un rôle moteur dans la promotion de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutique ?

Si les éléments présentés dans le chapitre précédent apportent quelques éclaircissements nécessaires en matière des capacités d'innovation pharmaceutiques en Tunisie, ils demeurent d'une portée générale et insuffisants pour pouvoir identifier l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'incitation à l'innovation locale. En outre, compte tenu la nouveauté relative de la brevetabilité des médicaments en Tunisie, ses impacts

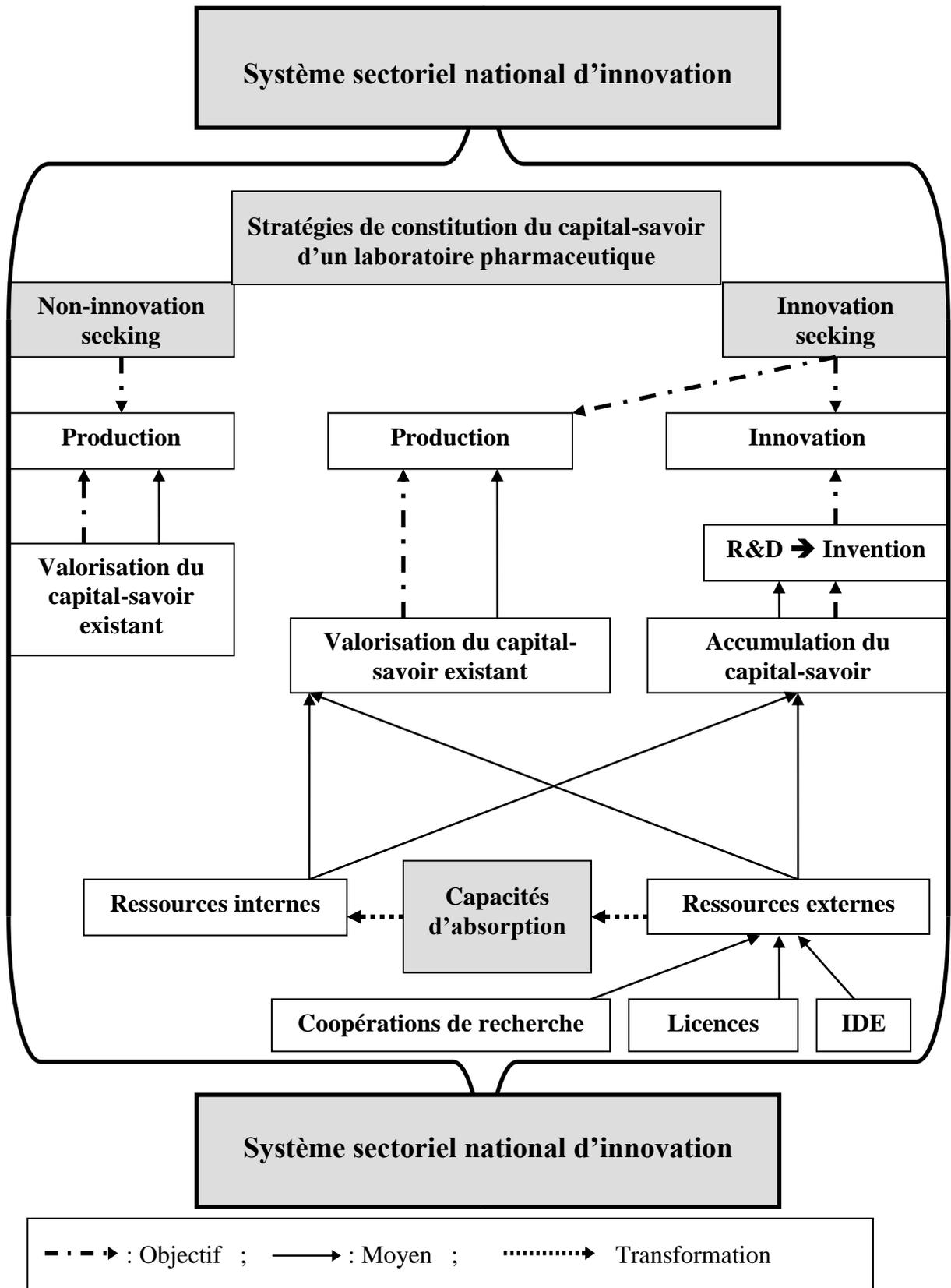
seront perçus à long terme ; la problématique de recherche se pose donc plutôt en termes de perspectives d'innovation pharmaceutique en Tunisie.

Réaliser une étude dynamique sur cette industrie requiert, en effet, une analyse des capacités et des stratégies industrielles et/ou d'innovation à long terme des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Cette analyse revient à étudier les stratégies de constitution du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et de voir dans quelle mesure orientent-ils leur stratégies de croissance et de développement sur l'accumulation du capital-savoir i.e. sur l'exploration et l'exploitation de la connaissance et des technologies, des savoirs, en vue d'inventer des médicaments nouveaux (majeurs et/ou mineurs).

En appliquant les concepts théoriques, il ressort que l'innovation au sein d'un laboratoire pharmaceutique est conçue via l'exploitation de ses propres ressources internes (capital humain, ressources financières et techniques, etc.) ainsi que via l'acquisition de ressources externes, accessibles via l'imitation (reverse engineering, des externalités positives, mobilité du personnel, etc.), le rachat de technologies (par la conclusion de contrats de licence de brevets) ou encore via des coopérations de recherche avec d'autres laboratoires pharmaceutiques (F&A, partenariat, externalisation, etc.), des institutions de formation (par exemple par la conclusion de contrats de recherche avec des universités), des centres publics et privés de recherche (centres techniques spécialisés, instituts d'analyse, etc.).

De toute évidence, les ressources externes, absorbées et assimilées par le laboratoire, enrichissent son capital-savoir et se transforment au fil du temps en ressources internes. La réalisation technique et financière et la performance de l'innovation, tant endogène que via les transferts de technologies, des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, est subordonnée à l'efficacité du système sectoriel national d'innovation (schéma 4.8).

Schéma 4.8 Problématique de la recherche



Comme illustré dans le schéma ci-dessus, les ressources internes et les ressources externes d'accumulation de connaissance, d'informations, de savoir, de savoir-faire, sont indissociables. Pour innover, l'entreprise met en œuvre tant ses ressources internes que les ressources externes qu'elle accumule auprès d'autres acteurs mais dont les interactions avec l'entreprise enrichissent son capital-savoir.

Les stratégies de constitution (accumulation et/ou valorisation) du capital-savoir d'un laboratoire pharmaceutique indiquent son *innovation orientation* ainsi que son potentiel d'innovation. Par ailleurs, l'analyse par le capital-savoir ne se limite pas à une simple évaluation statique du potentiel d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, mais s'étend à une étude plus dynamique, permettant de définir la trajectoire de leurs stratégies à long termes en matière d'innovation i.e. leurs perspectives d'innovation.

Les objectifs visés ainsi que la nature des données sollicitées, orientent le choix de la méthodologie de recherche vers le champ des études *qualitatives* ; celles qui dépassent « *les formules brèves du 'quoi' et du 'combien' pour s'investir dans les questions du 'comment' et du 'pourquoi' (...) voire de réaliser une étude causale des évènements* » (Miles et Huberman, 2003, p.27). Une enquête qualitative se présente donc comme la méthodologie la mieux appropriée en vue de fournir des données suffisamment détaillées et réalistes sur les stratégies de formation du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ainsi que leur perception de l'efficacité de la politique industrielle et de l'innovation. D'autres facteurs confirment le choix de la méthodologie de recherche vers l'enquête qualitative.

4.1.1.1.2- Intérêt du choix de l'enquête qualitative

Contrairement aux positions qui relativisent la crédibilité des données qualitatives, Miles et Huberman (1991 ; 2003) mettent en avant leur fiabilité ; une analyse qualitative solidement structurée et argumentée génère des résultats plus crédibles (plus réels) qu'une estimation de faits futurs basée sur des faits passés. Effectivement, dans les études qualitatives, « *l'accent est mis sur un cas spécifique, un phénomène précis et contextualisé. Les influences du contexte local ne sont pas ignorées. Il est assurément possible de comprendre des questions latentes, sous-jacentes ou peu évidentes* » (Miles et Huberman, 2003, p.27).

Si une analyse du système sectoriel national d'innovation a été essentielle pour montrer l'accent mis par l'Etat tunisien en vue de promouvoir l'innovation pharmaceutique, elle ne peut fournir des résultats détaillés concernant le potentiel d'innovation des laboratoires pharmaceutiques locaux. Bien entendu, le potentiel d'innovation d'une firme dépend dans une grande mesure du système dans lequel elle appartient, mais de l'autre côté, la performance d'un système d'innovation dépend et dans une plus grande mesure du potentiel d'innovation des firmes qui le constituent et des interactions entre elles et avec les autres acteurs intérieurs et extérieurs au système ; c'est une relation de réciprocité qui détermine ce rapport entre firmes et leur système d'innovation.

Ces rapports, aussi pointus soient-ils, ne peuvent être cernés par une seule analyse du système national d'innovation en Tunisie ou encore quantifiés, pour être exploités dans un modèle économétrique qui mettrait en relation de causalité les brevets et l'innovation pharmaceutique. Un tel modèle aurait inclus la brevetabilité des médicaments comme variable explicative de l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

Si notre étude empirique se réfère aux travaux antérieurs en termes de démarche, elle s'en distingue à plusieurs titres. D'abord, à la différence des travaux de **Mansfield (1986)**, d'**Arora & al. (2004)**, de **Chen and Puttitanun (2005)**, de **Schneider (2005)** qui s'intéressent à différents pays et/ou secteurs, notre étude porte sur un secteur bien déterminé (pharmaceutique) dans un pays bien déterminé (Tunisie).

C'est un objectif en raison duquel l'adoption d'une méthodologie plus réaliste et plus subjective devient judicieuse, afin d'analyser leur stratégies de constitution du capital-savoir, leur potentiel d'innovation, leurs (éventuelles) interactions avec d'autres acteurs du système (publiques ou privés, tunisiens ou étrangers). Ainsi, la méthodologie empirique de recherche la plus adaptée est la méthodologie *d'enquête*.

Dans ce cadre, notre étude empirique s'inspire principalement de la méthodologie d'enquête adoptée par **Kuemmerle (1999)** pour identifier les motivations et les modes d'entrée des IDE de R&D dans les secteurs pharmaceutique et électronique et par **Laperche et al. (2011)** pour identifier les stratégies d'innovation de grands groupes industriels, tels que *Renault* et *General Electrics*, à travers l'analyse des stratégies de constitution et de valorisation de leur capital-savoir.

Comme nous l'avons précédemment souligné, la nouveauté relative de la brevetabilité des médicaments en Tunisie fait que la question de leur impact sur l'innovation pharmaceutique se pose plus en termes de perspectives i.e. la trajectoire (en matière de stratégies d'innovation) que suivront les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie en réponse à la brevetabilité des médicaments. Une telle analyse revêt indéniablement un caractère qualitatif et ne peut être effectuée seulement via une analyse quantitative.

Compléter la méthodologie d'enquête par une estimation économétrique de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie semble, toutefois, une démarche intéressante, mais inopportune pour deux raisons. La première est liée à l'entrée en vigueur des brevets pharmaceutiques en Tunisie qui ne date que de 2005. Or aucun modèle économétrique ne permet de tracer d'une façon fiable la trajectoire d'une variable à partir d'une estimation de cinq observations seulement. La deuxième raison tient au fait que pour traiter empiriquement de l'impact des brevets sur l'innovation, les travaux économétriques en général expliquent l'évolution du nombre de dépôt de brevets (quantifiant le niveau d'innovation dans un pays) en fonction -entre autres variables- de l'évolution de l'indice des brevets (quantifiant le potentiel de protection des brevets dans ce pays).

En revanche, la fiabilité des dépôts de brevets comme indicateur d'innovation est nuancée. Dans la mesure où toute innovation n'est pas brevetable -ou n'est pas brevetée- le recours à cet indicateur ne peut saisir pleinement les données permettant d'estimer le *véritable* potentiel d'innovation dans un pays ; la marge d'erreur est considérable et un écart important avec le potentiel *estimé* persiste.

Enfin, la troisième entrave, bien qu'exogène à l'objet de la recherche, se révèle très importante et constitue un blocage souvent rencontré dans les recherches empiriques. Il s'agit de l'indisponibilité des données. C'est le cas de notre étude où l'absence de données détaillées sur l'industrie pharmaceutique ne permet pas d'effectuer une modélisation économétrique de l'impact des brevets de médicaments sur l'innovation.

Par conséquent, la conjonction de tous ces éléments explicités confirme que la méthodologie la plus appropriée à notre problématique et permettant de déboucher sur des résultats fiables et suffisamment exhaustifs, est incontestablement celle de mener une *enquête qualitative* auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

4.1.1.2- Synthèse des objectifs et définition des hypothèses

Sur la base des apports de la littérature économique et de l'analyse du contexte général de l'industrie pharmaceutique tunisienne, peuvent être définis les objectifs de l'analyse empirique (4.1.1.2.1) ainsi que les hypothèses à tester (4.1.1.2.2).

4.1.1.2.1- Les objectifs de l'enquête

Compte tenu la nouveauté de la problématique des impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie et le manque de bases de données suffisantes permettant de traiter de cette question, il apparaît que notre étude entame une question de recherche jusqu'à l'heure peu explorée en Tunisie. Ainsi, l'objectif de notre enquête est multiple :

- ✦ Comblent le manque de données sur l'industrie pharmaceutique tunisienne ;
- ✦ Mesurer le potentiel et les performances d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie via l'analyse de leur capital-savoir ;
- ✦ Identifier les moyens par lesquels les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie investissent en innovation (innovation endogène et/ou via les transferts de technologies et éventuellement identifier la nature et l'intensité des canaux de ces transferts) ;
- ✦ Sur la base de ces éléments, déterminer le rôle des brevets dans l'incitation (à) et la propulsion de l'innovation endogène et exogène des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ;
- ✦ Evaluer l'efficacité du système sectoriel national d'innovation à travers l'appréciation de la pertinence de la politique industrielle et de l'innovation envers le secteur pharmaceutique tunisienne ;
- ✦ Proposer des plans d'actions permettant de contrebalancer les lacunes et de consolider les atouts du système pharmaceutique national d'innovation en Tunisie.

La concrétisation de ces objectifs de recherche nous mène à la définition d'un certain nombre d'hypothèses dont la validité sera testée par l'analyse empirique.

4.1.1.2.2- Les hypothèses de la recherche

La théorie économique révèle des résultats mitigés quant aux impacts de la brevetabilité sur l'innovation. D'un côté, la brevetabilité est censée être une incitation aux transferts de technologie et à l'innovation étant donné qu'elle permet d'instituer un climat de confiance entre l'inventeur (*invention maker*) et les preneurs de l'invention (*invention takers*) et donc de corriger les distorsions inhérentes au *free knowledge market*. De l'autre, elle modifie le canal des transferts de technologie et renchérit leur coût (de l'imitation en licence) et donc celui de l'innovation.

Dans ces conditions, alors que l'impact statique est subordonné au niveau des capacités et performances de l'innovation endogène (ressources internes), l'impact dynamique dépend de l'impact sur les transferts de technologie, à son tour tributaire de la nature du canal de transfert et des capacités d'absorption de la firme réceptrice.

Plus globalement, l'ensemble de ces variables dépend de la qualité du système d'innovation censé assurer l'organisation et l'aménagement de l'environnement réglementaire, institutionnel, financier, etc. favorable à l'innovation. Ainsi, l'impact de la brevetabilité dépendrait de l'efficacité du système d'innovation dans la propulsion de l'innovation locale.

Dans ce cadre, la vitesse et l'intensité des efforts déployés par la Tunisie en vue de renforcer son système sectoriel national d'innovation à travers la consolidation des compétences humaines, la diversification des ressources de financement de la recherche, l'investissement dans l'infrastructure, la mise en place d'une réglementation favorable aux transferts de technologie et à l'innovation pharmaceutique, présument un impact positif de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique locale et nous mènent à définir les hypothèses suivantes :

H-1- La brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation endogène des laboratoires pharmaceutique en Tunisie ;

H-2- La brevetabilité des médicaments dynamise les transferts de technologies pharmaceutiques en Tunisie ;

H-3- Les éléments du système sectoriel national d'innovation sont des éléments fondamentaux dans le développement des capacités d'absorption, des transferts de technologie et de l'innovation pharmaceutique locale.

4.1.1.3- Méthode et outil de recueil des données : guide d'entretien

Tant la méthode (4.1.1.3.1) que l'outil (4.1.1.3.2) de collecte des données sont des éléments fondamentaux de tout travail d'enquête. Bien que l'élaboration du guide d'entretien repose sur une logique minutieusement établie, tester sa pertinence avant de l'administrer aux laboratoires cibles nous est apparu judicieux (4.1.1.3.3).

4.1.1.3.1- Méthode de collecte de données

Une bonne analyse documentaire précédant l'enquête est souvent préconisée par la littérature (**Miles et Huberman, 2003 ; Halloul, 2005**). Elle est censée apporter des informations préliminaires sur le secteur qui seront complétées par les données recueillies via des entretiens auprès des entreprises enquêtées. Toutefois, cette analyse n'est pas opportune dans notre cas, notamment à cause de l'indisponibilité d'information fiable. En effet, d'une part, les informations fournies par la presse spécialisée sont très secondaires, dans le sens où il s'agit de données générales sur l'évolution de quelques chiffres clefs du secteur, en l'occurrence, l'investissement, le chiffre d'affaires, ... etc. En outre, les données concernant les laboratoires pharmaceutiques sont très sélectives au profit de ceux ayant le poids le plus important sur le marché. D'autre part, les données fournies par les laboratoires, souvent très optimistes et positives, s'apparentent plus à un dispositif de faire passer des messages publicitaires. Dans ces conditions, l'utilité de l'analyse documentaire est relativisée.

Compte tenu de ces éléments, nous avons fondé notre analyse empirique seulement sur des *entretiens directs* menés auprès des laboratoires. En effet, la nature même de la question abordée dans notre travail -les perspectives d'innovation pharmaceutique suite à la brevetabilité des médicaments en Tunisie- stipule le recours à une méthodologie qui permette d'établir un contact direct avec les acteurs concernés. Dans ce sens, seuls des entretiens face à face sont en mesure de fournir l'information requise et répondre aux objectifs de l'étude.

Par ailleurs, s'agissant d'une question nouvelle et évoquant un souci de confidentialité, l'analyse du potentiel et des stratégies d'innovation pharmaceutique en Tunisie pose une exigence particulière celle de la confiance des répondants pour les inciter à répondre aux questions. Ceci est d'autant plus réalisable que la nature de l'entretien et la structure de l'outil de recueil des données, deux variables étroitement liées, le permettent.

L'arbitrage entre les trois catégories d'entretiens -non directifs, semi-directifs, directifs- repose sur un certain nombre d'éléments, particulièrement la nature de l'information recherchée. Nous utilisons le raisonnement suivant pour justifier notre choix.

Premièrement, dans le cas du recours aux entretiens non directifs, i.e. poser une question et laisser le répondant s'exprimer librement en recentrant la conversation vers la problématique de temps en temps (**Blanchet, 1995 ; Miles et Huberman, 2003**), deux conséquences possibles se présentent :

- i) Soit recueillir un flux trop important de données, ce qui génère à la fois un excès et une insuffisance. D'une part, on se trouverait avec une grande quantité d'informations qui ne sont pas nécessairement toutes utiles (**Miles et Huberman, 2003**). D'autre part, la multitude des facteurs influençant l'impact des brevets sur l'innovation pharmaceutique (la constitution et les stratégies d'accumulation et de valorisation du capital-savoir des laboratoires, la politique industrielle et d'innovation de la Tunisie, son attractivité aux IDE intensifs en technologies, etc.) exige que les entretiens soient plus ciblés et conduits de façon à pouvoir identifier tous ces éléments et donc à cerner tous les aspects importants relatifs à la problématique.
- ii) Soit recueillir une quantité insuffisante d'information, ce qui peut s'expliquer par un penchant à la brièveté de la part des répondants qui sont souvent très occupés.

En outre, de par l'hétérogénéité des réponses, il est difficile de comparer les données recueillies à travers des entretiens non directifs ; chaque interviewé développe un discours singulier et libre (**Fenneteau, 2002, p11**).

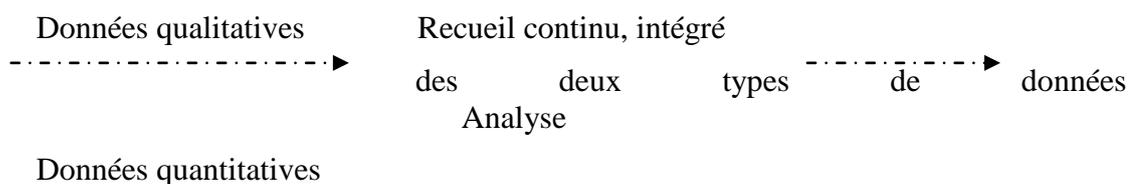
Deuxièmement, dans le cadre des entretiens semi-directifs i.e. interviewer les responsables à l'aide d'un *guide d'entretien* structuré autour d'un nombre relativement réduit de questions (Singly, 1992 ; 2001 ; 2005 ; 2008 ; Fenneteau, 2002), il n'est pas opportun de recueillir les données relatives aux aspects quantitatifs (nombre et répartition des employés par spécialité et par niveau d'instruction, dépenses de R&D, leur évolution, leur part dans le chiffre d'affaires, etc.) et qui sont d'un intérêt particulier dans l'étude du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et l'identification de l'impact des brevets sur leurs perspectives d'innovation.

Troisièmement, les entretiens directifs, bien qu'ils restreignent son champ d'expression, permettent de minimiser la subjectivité de l'interviewé. Dans le cadre des analyses qualitatives, les entretiens directifs sont matérialisés par un *questionnaire* composé d'une série de *questions ouvertes* (Singly, 1992 ; 2001 ; 2005 ; 2008). En posant des questions précises, il est plus opportun d'aller directement, donc plus rapidement, à l'objectif essentiel de l'étude, en collectant des données mieux ciblées. Ainsi, cette catégorie d'entretien pallie l'inconvénient de l'excès comme celui du manque d'information.

La quantité importante ainsi que le caractère disparate d'informations requises pour étudier la problématique de l'impact des brevets sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie orientent le choix vers la catégorie d'entretiens qui permet d'avoir un maximum d'informations, détaillées et pointues sur la problématique et ce dans une durée de temps relativement limitée. Dans ce sens, l'entretien *directif* apparaît le plus approprié pour notre étude.

4.1.1.3.2- Construction du questionnaire

Les caractéristiques spécifiques de notre étude stipulent l'élaboration d'un *questionnaire* regroupant un ensemble de questions *mixtes* : fermées et ouvertes. Les questions constituant le guide ont pour objet de répondre aux interrogations d'ordre *quantitatif* (taille, capital, chiffre d'affaires, dépôts de brevets, etc.) et à celles d'ordre *qualitatif* (perspectives d'innovation, stratégies de développement à court, moyen et long terme, etc.). Le travail de Miles et Huberman (2003) met en effet en exergue la possibilité et l'intérêt de combiner données quantitatives et données qualitatives (schéma 4.9).

Schéma 4.9 Méthode de recueil de données mixtes : qualitatives et quantitatives

Source : Miles et Huberman (2003, p.84)

L'élaboration du questionnaire est fondée sur les objectifs de la recherche ainsi que sur les apports de l'étude du secteur pharmaceutique tunisien effectuée dans le chapitre précédent. Cette étude nous a permis de collecter certaines informations de base sur le secteur et en même temps de révéler les manques de données essentielles à notre analyse et que seule l'enquête permettrait de recueillir.

Comme recommandé dans la littérature (Singly, 1992 ; 2001 ; 2005 ; 2008 ; Blanchet et Gotman, 1992, Blanchet, 1995 ; Bernard, 2000 ; Fenneteau, 2002), le questionnaire est construit suivant une logique de sablier allant du plus général vers le plus spécifique ; « *du cognitif au conatif* ». Commencer par des questions générales relatives au profil global du laboratoire (le *cognitif*) est une démarche cruciale pour gagner la confiance des répondants. Car c'est cette confiance même qui permet d'aborder, avec plus d'intelligibilité, des questions plus approfondies, plus ciblées, ayant trait à la problématique de recherche (le *conatif*).

Tenant compte de ces éléments, le questionnaire se compose de 48 questions qualitatives et quantitatives dont 27 questions fermées (à choix multiples) et 21 questions ouvertes. Faut-il noter à ce niveau que, contrairement aux analyses quantitatives, le nombre élevé de questions n'a pas de conséquences restrictives en termes méthodologiques pour une enquête qualitative.

Ces entretiens nous ont permis, non seulement de recueillir les données primaires nécessaires pour l'analyse de notre problématique, mais également de collecter les données secondaires que l'analyse documentaire est censée fournir. C'est pour cette raison que si notre questionnaire a l'inconvénient d'être long, il est conçu de façon à permettre la collecte d'une information riche, exhaustive et fiable.

En effet, « la préparation des entretiens directifs nécessite l'élaboration d'une problématique détaillée. Le chargé d'études rédige les questions en se référant aux objectifs de l'enquête et en prenant appui sur les connaissances fournies par la littérature. Il utilise généralement un assez grand nombre de questions » (Fenneteau, 2002, p.28). Notre questionnaire, qui combine des aspects qualitatifs et quantitatifs, est composé de :

- i) *Questions ouvertes* : dans ce cas la réponse n'est pas prédéterminée : aucun choix n'est proposé à l'enquêté. Pour surmonter la difficulté relative au traitement de ces questions et due à la variété souvent élevée des réponses obtenues, nous avons réparti en intervalles de valeurs certaines réponses telles que l'effectif, le capital social, les dépenses de R&D, le chiffre d'affaires, etc.
- ii) *Questions fermées* ou à choix multiples : pour ce type de questions il existe deux ou plusieurs choix prédéterminés et la réponse doit porter sur l'une, certaines ou toutes les alternatives proposées. Afin de couvrir toutes les réponses possibles, nous avons prévu la mention « autres » pour laisser une marge d'expression au répondant pouvant évoquer des propositions non citées. Aussi, pour recueillir le maximum d'informations, les questions fermées sont en majorité composées par des sous-questions ayant pour objet de capter plus de détails sur la réponse. A titre d'exemple, la question 22 se présente comme suit :

Y a-t-il des entraves d'approvisionnement en matières premières ? Oui non

a. Si oui, - Pour quels types de matières ?

- En provenance de quels pays ?

b. Quelles en sont les causes ? Coûts Disponibilité Autres

Ainsi, il s'agit bien d'une question fermée composée. La série de sous-questions (a, b, c) découle du choix de l'une des premières modalités proposées (dans ce cas réponse « oui »). A ce niveau, il convient de préciser qu'il est essentiel de fournir un effort particulier lors des entretiens pour orienter l'interviewé vers la réponse la plus objective possible et éviter ainsi le biais du penchant vers la réponse la plus valorisante ou la moins contraignante. Dans le cas de la question 25, à cause d'un biais de lassitude (Fenneteau, 2002), le répondant aurait un penchant vers la réponse « non » qui lui

éviterait des détails supplémentaires. D'autres techniques sont utilisées pour éviter de nombreux biais possibles. En vue de respecter la logique chronologique que nous avons choisie pour présenter notre méthodologie d'enquête, ces éléments, faisant partie des détails sur le déroulement des entretiens menés auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, seront exposés dans le paragraphe suivant traitant de la phase *per-entretiens*.

Afin de mieux adapter le questionnaire à l'objet de notre étude, il nous est apparu intéressant de convertir certaines questions ouvertes en questions fermées. Cette conversion n'a pas d'influence sur la logique qualitative de notre étude, mais elle s'est imposée en vue de raccourcir la durée des entretiens, faciliter la communication avec les interviewés (minimiser le biais de confusion) et faciliter le dépouillement des données collectées.

Conformément aux objectifs de la recherche, les questions sont regroupées dans six parties élaborées suivant une logique de sablier¹³² :

- 1- La première partie du questionnaire se propose de fournir des données permettant d'établir le profil général du laboratoire enquêté (date de création, statut juridique, ville de localisation, etc.). C'est une partie introductive ayant pour objectif de créer un climat de confiance avec l'interlocuteur pour pouvoir entamer plus sagement des questions plus approfondies et susceptibles de porter sur des informations confidentielles ;
- 2- La deuxième partie est consacrée aux filiales pharmaceutiques étrangères installées en Tunisie. Elle a pour objet de collecter des données permettant de comprendre les déterminants de leur multinationalisation et d'identifier l'impact de la brevetabilité des médicaments sur leur choix de la Tunisie comme pays de localisation ;
- 3- La troisième partie du questionnaire a pour objet de collecter des données permettant d'évaluer le potentiel d'innovation endogène et exogène de laboratoire pharmaceutique enquêté. Elle consiste donc à étudier les stratégies de constitution du capital-savoir du laboratoire, à travers l'analyse de ses ressources internes et externes et surtout de leur intensité en technologie. marque le début de l'analyse du capital-savoir du laboratoire enquêté ;

¹³² Voir questionnaire en annexe 4.7.

- 4- La quatrième partie porte sur une évaluation des performances de l'innovation du laboratoire pharmaceutique enquêté. Elle est conçue de façon à permettre la collecte de données sur le développement de médicaments nouveaux et sur les statistiques de brevets ;
- 5- La cinquième partie du questionnaire consiste à évaluer l'efficacité de la politique industrielle et de l'innovation en Tunisie. Cette évaluation découle, à la fois, d'indicateurs objectifs (adhésion au programme de PMN, interactions avec des universités et organismes de recherche, etc.) et d'appréciations subjectives apportées par le laboratoire interviewé.
- 6- Dans la sixième et dernière partie du questionnaire, les questions sont conçues en sorte de procurer, dans un premier temps, des données sur les perspectives d'innovation et de développement du laboratoire enquêté. Dans un second temps, nous posons des interrogations visant à identifier les atouts et les lacunes de l'activité d'innovation pharmaceutique du laboratoire (et de l'industrie pharmaceutique tunisienne en général). Enfin, il est demandé à l'interlocuteur de proposer des recommandations permettant d'accélérer le « décollage » de l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Etant donné la maîtrise des interviewés des difficultés auxquelles font face leurs laboratoires en termes d'innovation, ces recommandations nous seront éclairantes (conjointement aux résultats de l'analyse du SSNI) pour la définition de mesures et mécanismes susceptibles de consolider les atouts et de pallier les faiblesses de l'industrie pharmaceutique tunisienne et de stimuler l'innovation tant endogène qu'exogène locale.

4.1.1.3.3- Test de fiabilité du questionnaire

Afin de tester l'exhaustivité et la compréhensibilité du questionnaire, nous l'avons testé auprès d'un cadre dans le domaine de l'industrie pharmaceutique avant de l'administrer aux laboratoires enquêtés. Effectuer un « *entretien test* » auprès d'un interlocuteur qui n'a pas participé à l'élaboration du questionnaire est très utile dans le sens où cet entretien s'apparente, en termes d'objectivité, aux entretiens à passer auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Notre « *entretien test* » a été effectué auprès de Monsieur *Jean-Charles Lachkar*, pharmacien, responsable de zone, au sein du laboratoire *Innotech* affilié au groupe pharmaceutique *Innothera* à Paris. Au niveau de

l'outil de recueil de données, cette répétition nous a permis de tester la fiabilité du questionnaire en termes d'exhaustivité et de compréhension.

Globalement, le questionnaire a été jugé exhaustif, compréhensible, progressif. Ceci n'empêche pourtant pas que nous avons été amenés à reformuler, ajouter ou supprimer certaines questions. D'ailleurs, c'est à cette phase que la conversion de certaines questions ouvertes en questions fermées s'est révélée très adéquate. Au niveau de la procédure de recueil de données (comportement lors des entretiens, vocabulaire utilisé, etc.), l'entretien avec Monsieur *Jean-Charles Lachkar* nous a permis d'adopter un comportement plus flexible avec les responsables des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

4.1.1.4- Constitution de l'échantillon de l'étude

Rappelons que l'industrie pharmaceutique tunisienne est composée de 46 entreprises réparties sur deux secteurs principaux : la pharmacie et la parapharmacie. La pharmacie est la branche dominante du secteur avec 32 entreprises, dont 26 spécialisées dans la production des médicaments à usage humain et 6 dans la production des médicaments vétérinaires, alors que la branche de la parapharmacie dénombre 14 unités de production de dispositifs médicaux.

Notre étude porte sur le secteur de la pharmacie i.e. le secteur du médicament. Bien que l'accent soit mis sur la production des médicaments à usage humain, exclure les 4 laboratoires de la pharmacie vétérinaire de notre échantillon n'est pas justifié. Bien au contraire, il est intéressant d'analyser un avantage d'innovation potentiel dans cette sous-branche par rapport à celle de la pharmacie humaine en Tunisie. Ainsi, notre population mère comprend l'ensemble des 32 laboratoires de fabrication de médicaments en Tunisie.

De par la logique qualitative de notre enquête, la question de représentativité statistique de l'échantillon ne se pose pas avec autant d'importance que dans les enquêtes quantitatives. A priori, le choix a porté sur un nombre réduit de laboratoires : les plus importants¹³³ sur le marché tunisien et/ou ceux auxquels l'accès est facilité grâce à des

¹³³ Dans la mesure où à ce stade (i.e. avant de passer les entretiens) nous n'avons pas des données exactes et surtout actualisées sur les chiffres d'affaires des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, nous avons

connaissances personnelles. Toutefois, de par le nombre restreint des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, les responsables se connaissent en majorité. Ainsi, lors des entretiens passés des trois premiers laboratoires, nous avons eu la possibilité d'avoir des contacts au sein d'autres laboratoires, ce qui a élargi notre échantillon.

C'est à ce stade, que nous avons estimé qu'une étude exhaustive est réalisable. Nous avons alors procédé à relancer les rendez-vous déjà demandés mais que nous n'avons pas réussi de décrocher, notamment par souci de confidentialité. Mentionner à ces responsables avoir déjà eu des entretiens auprès d'autres laboratoires concurrents et de renommée les a considérablement encouragés à accepter de coopérer. En effet, ceci a non seulement indiqué aux responsables que notre questionnaire ne porte pas atteinte à la confidentialité du laboratoire puisqu'il a été accepté par d'autres industriels du secteur, mais également a soulevé une certaine concurrence en termes d'image de marque. En d'autres termes, les responsables n'ont pas souhaité que leurs entreprises soient exclues de l'étude pour motif de manque de coopération alors que d'autres laboratoires (concurrents) y sont mentionnés et leurs responsables remerciés.

Par ailleurs, si une étude exhaustive nous a été possible, elle n'est guère simple à mener sur une durée de temps relativement limitée. Les détails sur le déroulement des entretiens, reflétant la phase *per-entretiens*, seront présentés dans le paragraphe suivant.

4.1.2-Phase Per-Entretiens : Recueil des données

La méthode de recueil des données étant définie, il s'agit à cette étape, d'administrer l'outil construit à cet effet à la population concernée par l'étude i.e. à l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques localisés en Tunisie. C'est la phase de déroulement des entretiens ou encore la phase *per-entretiens*. Donner une attention particulière à cette phase est crucial en ce sens que, pour mener à bien une enquête, il ne suffit pas de bien poser la problématique de recherche, de concevoir un questionnaire pertinent, de bien constituer son échantillon mais certaines démarches à suivre et techniques à employer ont également un rôle déterminant dans la bonne conduite de l'enquête.

considéré comme importants les laboratoires les plus connus (cotés en bourse, publics, de taille dépassant une centaine d'employés, etc.).

Il s'agit notamment du choix du mode d'entretien le plus approprié (4.1.2.2), de la bonne sélection, en termes de fonction dans l'entreprise, des interviewés (4.2.1), des techniques tant matérielles que comportementales permettant à l'enquêteur-chercheur d'obtenir des réponses fiables en évitant au maximum les nombreux biais possibles. (4.1.2.3). En influant sur la durée des entretiens, la conjonction de ces éléments définit non seulement la quantité mais également la qualité de l'information recueillie (4.1.2.4).

4.1.2.1- Fonction des interlocuteurs sollicités pour les entretiens

Les interviewés sont sélectionnés en fonction de la réponse à la question : *qui, dans l'entreprise, saura le mieux répondre à nos questions et nous apporter l'information sollicitée ?* Appliquée à notre problématique de recherche, cette question serait : *qui, dans le laboratoire, saura le mieux nous indiquer quel impact la brevetabilité des médicaments en Tunisie a-t-elle sur l'incitation à l'innovation de son laboratoire ?* La réponse à cette question dépend de la réponse à : *qui, dans le laboratoire, saura nous fournir des informations permettant de mesurer le potentiel d'innovation de son laboratoire i.e des informations sur les stratégies d'accumulation et celles de valorisation du capital-savoir de son laboratoire ?*

Analyser les stratégies d'accumulation et/ou de valorisation du capital-savoir du laboratoire revient à analyser les ressources internes et les ressources externes qui le constituent ainsi que les instruments prévus pour sa valorisation et pour sa protection.

Ainsi, l'étude des ressources internes du laboratoire consiste principalement dans l'étude de ses ressources humaines et financières. Pour l'analyse des ressources financières, nous considérons essentiellement les investissements en R&D (dépenses, part dans le chiffre d'affaires, existence d'un département de R&D et/ou d'un département de valorisation de la recherche, ...), mais aussi nous prenons en compte d'autres variables complémentaires telles que le capital, les derniers chiffres d'affaires. Les données relatives à ces éléments sont communiquées plus pertinemment -en termes de qualité et de temps requis pour leur compilation- auprès de la direction commerciale, des ressources humaines et celle de R&D.

Parallèlement, l'étude des ressources externes du laboratoire consiste en l'étude de ses coopérations avec des entités indépendantes, en l'occurrence, d'autres laboratoires

pharmaceutiques, des entreprises de biotechnologies, des organismes publics et/ou privés de recherche, des universités, etc. Les informations relatives à ces éléments sont à solliciter auprès de la direction industrielle (pour l'étude des contrats de licences, des contrats de recherche, des accords de partenariat, des opérations de fusion ou d'acquisition, etc.).

Le même principe s'applique à la collecte des données secondaires i.e. les données qui n'apportent pas des réponses directes à la question centrale de la problématique en ce sens qu'il est pareillement recommandé de les recueillir auprès des départements concernés.

Il est communément répandu dans la méthodologie d'enquête que le nombre d'interviewés corresponde au nombre de questionnaires, ce qui n'est pourtant pas le cas dans notre étude. La richesse et le caractère hétéroclite des données recueillies à travers le questionnaire imposent cette multitude du nombre de répondants pour chaque laboratoire. De fait, il s'agit d'une autre caractéristique qui se rajoute à la mixité de notre questionnaire mettant de nouveau en exergue la particularité et l'originalité de notre enquête.

Compte tenu de la diversité de leurs structures organisationnelles¹³⁴, il est incontestablement évident que les statuts des interviewés ne soient pas similaires dans tous les laboratoires pharmaceutiques enquêtés. Face à cette évidence et afin réduire le risque de réponses erronées par défaut de maîtrise des connaissances, nous avons essayé d'adapter au mieux la sélection des répondants à la structure organisationnelle de chaque laboratoire.

Par ailleurs, l'objectif de fiabilité des données recueillies ainsi que l'optimisation de la durée des entretiens et donc de l'enquête dans sa globalité, exigent que la sélection des interviewés s'effectue en fonction de leurs connaissances et de leur maîtrise des réponses aux questions plutôt que de leur disponibilité. C'est un facteur très important qui fait partie d'un ensemble d'éléments déterminants de la bonne conduite d'une enquête. Un de ces éléments se rapporte sans doute au choix du mode d'administration du questionnaire.

¹³⁴ À titre d'exemple, certains laboratoires ne disposent pas de département de R&D. Dans ce cas, nous demandons à rencontrer le responsable industriel, de production, le pharmacien responsable

4.1.2.2- Choix du mode d'administration du questionnaire : l'entretien face-à-face

Il existe trois modes d'administration d'un questionnaire : l'auto-administration, l'administration par téléphone et l'administration en face-à-face (Singly, 1994 ; 2001 ; 2005 ; 2008 ; Bernard, 2000 ; Fenneteau, 2002). Il est absurde d'affirmer que l'un parmi ces trois modes est meilleur que les autres. En revanche, chaque mode présente aussi bien des avantages que des inconvénients. Bien entendu, en fonction du bilan établi de leurs avantages et leurs inconvénients, l'arbitrage entre ces modes est tributaire d'un nombre d'éléments dont certains sont relatifs aux caractéristiques de l'étude, en l'occurrence, les informations recherchées, la longueur du questionnaire, le nombre de questions ouvertes, l'étendue de l'enquête (taille de l'échantillon), la dispersion géographique de la population étudiée, etc. Alors que d'autres sont liés au chercheur-enquêteur, tels que le budget et la durée qu'il peut consacrer à l'enquête, sa capacité de communication (son degré d'ouverture, sa maîtrise à l'oral de la langue du questionnaire, ...), etc.

Le bilan des avantages et des inconvénients de chacun de ces trois modes d'administration dressé dans le Tableau 4.15, nous a permis d'extraire les éléments ayant guidé notre choix vers le mode le plus approprié pour notre enquête.

Tableau 4.15 Choix du mode d'administration du questionnaire

	Avantages	Inconvénients
Questionnaire auto-administré - Post-mailing - E-mailing	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elimine les contraintes de dispersion géographique des laboratoires. ↳ Permet d'étendre la taille de l'échantillon ; ↳ Rapide à administrer. ▪ Moindre coût ; ▪ L'anonymat incite le répondant à s'exprimer plus librement et divulguer des 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N'est pas approprié aux questionnaires longs ; ▪ N'est pas approprié aux questionnaires qui contiennent de nombreuses questions ouvertes (rédiger des réponses détaillées et approfondies est une tâche lourde pour les interviewés) ; ▪ Risque de non réponse. Le taux de réponse de ce

	<p>informations relativement confidentielles ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les répondants disposent d'un support visuel (le questionnaire) leur facilitant la compréhension des questions. 	<p>mode est d'ailleurs généralement faible (Fenneteau, 2002, p.55) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le risque de réponses partielles est important ; ▪ Risques de mécompréhension de certaines questions générant des réponses déviées du sens recherché par le répondant ▪ Incertitude vis-à-vis de l'identité (statut) du répondant.
Entretien par téléphone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Combine l'avantage de l'anonymat des questionnaires auto-administrés et celui de l'interactivité des entretiens face-à-face ; ▪ Relativement <i>peu</i> coûteux ; ▪ Elimine les contraintes de dispersion géographique des laboratoires. <p>↪ Permet d'étendre la taille de l'échantillon ;</p> <p>↪ Rapide.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N'est pas approprié aux questionnaires longs ; ▪ N'est pas approprié aux questionnaires qui contiennent de nombreuses questions ouvertes ; ▪ Incertitude vis-à-vis de l'identité (statut) du répondant¹³⁵ ; ▪ L'avènement de problèmes techniques (bruit parasite, voix incompréhensible) peut nuire, voire même mettre fin (coupure), au déroulement de l'entretien et engendrer des biais de compréhension des réponses ; ▪ Compte tenu des

¹³⁵ Il est possible de demander à parler au responsable R&D mais que l'opérateur nous dirige vers un autre responsable qui ne saura répondre de façon pertinente aux questions, provoquant des biais de réponses.

		<p>problèmes de disponibilité des responsables des laboratoires pharmaceutiques, il est difficile de retenir longtemps leur attention et leur intérêt via une conversation téléphonique.</p>
<p>Entretien en face-à-face</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet une interactivité avec le répondant ; ▪ Motiver et intéresser l'interviewé au sujet de l'enquête ; ▪ Des biais de mécompréhension réduit grâce à l'intervention de l'enquêteur chercheur ; ▪ Approprié aux questionnaires longs et contenant de nombreuses questions ouvertes ; ▪ Certitude quant à l'identité du répondant ; ▪ Des réponses approfondies et détaillées ; ▪ Climat de confiance assuré par la présence physique de l'enquêteur ; ▪ Possibilité de capter des informations lors d'une remarque avancée par le répondant en dehors des questions figurant sur le questionnaire. De même, une remarque ou un commentaire avancé par le répondant peuvent soulever des questions intéressantes et 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrainte logistique relative à la dispersion géographique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ; ▪ Les entretiens en face-à-face effectués dans le cadre d'une enquête qualitative sont difficiles à réaliser quand la population étudiée dépasse 10 ou 15 entreprises : ce mode d'administration est aussi bien long que coûteux ; ▪ Problème de disponibilité des interviewés (des réunions imprévues, inventaires, commandes importantes, etc.) ; ▪ Pression exercée sur le répondant en raison de l'exigence d'une réponse instantanée sans avoir un temps de réflexion. Cette pression pourrait se traduire par une réticence à répondre pour éviter de divulguer des informations confidentielles ; ▪ Risque de réponses de <i>façade</i> (Mucchielli, 1993, p.83 ; Fenneteau,

	<p>importantes pour notre étude ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'expression à l'oral est plus spontanée et plus rapide qu'à l'écrit ; ▪ Possibilité de recours aux techniques comportementales permettant d'éviter certains biais de réponse¹³⁶. 	<p>2002, p.52).i.e. réponses qui reflètent une <i>fausse</i> image positive du laboratoire. Cette « <i>tendance au mensonge</i> » est générée par la pression de la présence physique du chercheur-enquêteur.</p>
--	---	--

Compte tenu de l'ensemble des ces facteurs, notre choix a été nettement orienté vers les entretiens en face-à-face. Comme illustré dans le tableau précédent, les inconvénients des entretiens face-à-face sont plutôt d'ordre logistique (coûts, durée, inconvenance due aux déplacements), alors que ses avantages remédient à des lacunes de fond (notamment en termes de fiabilité des données recueillies) associées aux deux autres modes alternatifs. C'est l'entretien en face à face qui s'impose dans la mesure où se sont les éléments de fond qui ont le plus d'importance dans un travail de recherche.

Par ailleurs, d'autres éléments liés aux objectifs de l'enquête jouent un rôle très important dans le choix du mode approprié d'administration du questionnaire, en l'occurrence, la comparabilité des réponses. Comme préconisé par **Fenneteau (2002, p48)**, pour recueillir des données comparables, il est impératif non seulement de poser les mêmes questions mais surtout dans le même ordre et à des interviewés placés dans des situations contextuelles identiques, du moins semblables. Ceci est un élément supplémentaire qui corrobore le choix des entretiens en face-à-face.

Dans ce type d'entretiens, il est opportun d'établir un contact direct avec l'interviewé, ce qui permet une meilleure interactivité et restreint les risques de mécompréhension tant des questions (par le répondant) que des réponses (par le chercheur enquêteur).

¹³⁶ Ces techniques sont présentées en détail dans le paragraphe traitant du cadre des entretiens.

De surcroît, la procédure en face-à-face garantit une sorte d'engagement de la part de l'interviewé. Au moment où il accepte de coopérer et de répondre au questionnaire (lors de la prise de rendez-vous), le répondant confirme tacitement son engagement. Le jour de l'entretien, la probabilité qu'il se sente inconsciemment tenu de répondre à l'intégralité du questionnaire (même si celui-ci est lourd et long) est importante. Cet engagement tacite, étant déterminant dans notre étude compte tenu de la longueur du questionnaire, réduit le risque de réponses partielles.

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas de travaux de méthodologie qui mettent en avant l'utilité d'adopter plusieurs modes d'administration au cours de la même enquête, il n'y a pas non plus de règles qui s'y opposent (**Bernard, 2000, p.237**). Ainsi, dans une enquête menée par **Nave (1997)** sur l'influence des considérations ethniques aux Îles Maurice sur le choix du conjoint, l'insuffisance des réponses obtenues via des questionnaires auto-administrés (37%) a amené l'auteur à opter pour deux autres alternatives les entretiens face-à-face et les entretiens téléphoniques, ce qui lui a permis d'augmenter son taux de réponse à 67%.

Conformément à cette même logique, à l'aide des entretiens téléphoniques nous avons pu éviter des déplacements supplémentaires pour passer un deuxième, voire troisième entretien en face-à-face, auprès du même laboratoire pour compléter le questionnaire. Mais, nous avons limité les informations collectées via les interviews téléphoniques aux questions fermées relativement simples, ayant trait à quelques chiffres clefs du laboratoire (chiffre d'affaires, capital, effectif, répartition des salariés par niveau d'instruction et par spécialité, ...). Pour améliorer la qualité de ces données, nous avons tenu à les précéder par une première conversation téléphonique avec les responsables concernés afin de nous assurer de leur disponibilité et de leur exposer brièvement le thème des questions à poser lors de l'entretien téléphonique. Ceci leur permet de consulter leurs dossiers et de préparer les données sollicitées et donc d'éviter de collecter des réponses précipitées, superflues ou encore erronées. A ce stade, une autre question se pose en termes d'arbitrage entre entretien individuel et entretien collectif (Tableau 4.16).

Tableau 4.16 Arbitrage entre entretiens individuels et entretiens collectifs

	Entretien individuel	Entretien collectif
Interactivité	L'interactivité est présente au cours des entretiens individuels mais se limite aux interactions entre le répondant et le chercheur-enquêteur.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les interactions dans les entretiens collectifs sont très exprimées aussi bien entre le groupe et le chercheur qu'entre les membres du groupe mêmes. ▪ Ces interactions génèrent une dynamique de groupe (Fenneteau, 2002, p.31), qui, toutefois, peut être autant positive que négative.
Réticence à répondre	Liée uniquement au contenu des questions.	<p>C'est une réticence liée au contenu des questions mais aussi à la « <i>pression du groupe</i> ».</p> <p>Effectivement, opérant dans une industrie très concurrentielle, et par souci de confidentialité, les membres du groupe seraient plus réticents à s'exprimer spontanément en présence de leurs collègues et surtout éventuellement, leur supérieur. Cette réticence qui peut provoquer des non réponses ou encore des <i>réponses de façade</i>, affecte la vigueur des informations recueillies.</p>
Leadership de la parole	Le cas échéant, elle est moins nuisible dans la mesure où elle se limite à	Certains membres du groupe auraient tendance à monopoliser la parole,

	un seul répondant ; le chercheur-enquêteur a toujours la possibilité d'intervenir pour réorienter le discours vers le sens recherché.	ce qui affecte la quantité et la fiabilité des données collectées.
Maîtrise de l'orientation de la discussion	Elle est partagée entre l'interviewé et le chercheur. Mais, puisqu'il s'agit d'un entretien directif, c'est le chercheur qui oriente plus la discussion.	Elle est aussi partagée entre les interviewés et le chercheur. Mais, le déséquilibre -en termes de nombre- il est plus probable que le groupe des répondants domine le déroulement de la discussion.
Coûts et durée de l'enquête	Selon la disponibilité des répondants, les entretiens individuels peuvent nécessiter des allers-retours multiples à un même laboratoire pour recueillir toutes les données requises.	Permettent de raccourcir la durée de l'enquête, dans la mesure où en une seule réunion, nous collectons les données auprès de tous les responsables du laboratoire concernés par l'enquête.
Réalisabilité	Les entretiens individuels sont plus réalisables en termes de disponibilité.	Pour des considérations de disponibilité, il est difficile de réunir un grand nombre de directeurs de laboratoires pharmaceutiques en même temps pour une durée relativement longue.

En dépit de l'avantage important des entretiens collectifs en termes d'interactivité qui est largement manifeste dans la littérature de méthodologie, il apparaît que les éléments présentés dans le tableau précédent nous orientent vers le choix des entretiens individuels. Ce choix découle non seulement de leur réalisabilité (disponibilité des répondants) mais surtout de l'impératif d'éviter des biais comme les réponses de *façade*,

le *leadership* de la parole ou encore les non réponses. Toujours est-il que dans le cadre des entretiens individuels, mais dans certains cas, et pour réduire le nombre des allers-retours, nous avons pu entretenir séparément avec plus qu'un seul responsable lors d'une même visite à un même laboratoire.

4.1.2.3- La fixation du cadre des entretiens

En parallèle au choix de la méthode (enquête qualitative), de l'outil (questionnaire) et du mode (entretien face-à-face) de recueil des données appropriés, le cadre géographique et contextuel des entretiens revêt une importance particulière dans le bon déroulement d'une enquête. Effectivement, « *l'environnement dans lequel se situe l'individu lorsqu'il est interviewé et les interactions engendrées par sa rencontre avec l'interviewer tendent à influencer sa réflexion* » (Fenneteau, 2002, p.16).

Certains de ces éléments ont trait à l'environnement spatial et au *timing* des entretiens (4.1.2.3.1), d'autres aux techniques matérielles (4.1.2.3.2) et comportementales, illustrant le cadre contractuel de l'entretien (Fenneteau, 2002, p.18) (4.1.2.3.3) adoptées par le chercheur lors de la discussion avec l'interviewé.

4.1.2.3.1- Le choix du lieu et du moment des entretiens

La date, l'heure et le lieu des entretiens sont des éléments d'une grande influence sur la quantité et surtout sur la qualité de l'information recueillie. Il est donc très important de donner une attention particulière au bon choix de ces variables.

Au niveau du *timing*, il est requis que l'entretien corresponde à un moment où le répondant est disponible (Fenneteau, 2002, p.16) tant physiquement que mentalement. En effet, en période de réunions, d'inventaires, de contrôle de qualité par les institutions sanitaires ou par les bailleurs de licences, il est évident que les directeurs des laboratoires pharmaceutiques ne seraient pas en mesure de répondre au questionnaire avec la rigueur et l'intérêt sollicités. Dans ce sens, nous leurs avons laissé le choix de fixer la date et l'heure des entretiens. Mais, si nous avons ainsi pu nous assurer,

relativement¹³⁷, de la disponibilité des interviewés, ceci a présenté l'inconvénient de rallonger la durée de l'enquête, étant donné que certains rendez-vous étaient très éloignés.

Par ailleurs, la littérature de méthodologie (**Blanchet et Gotman, 1992 ; Singly, 1994 ; 2001 ; 2005 ; 2008 ; Blanchet, 1995 ; Bernard, 2000 ; Fenneteau, 2002**) insiste sur l'importance de l'impact du *lieu* de déroulement des entretiens sur la qualité des données communiquées par l'interviewé. Sur ce plan, il nous est paru plus adéquat que les entretiens se déroulent dans les locaux des laboratoires pharmaceutiques. Ce choix permet de préserver le cadre professionnel de l'enquête. De surcroît, l'entretien se déroulant sur son propre domaine, l'interviewé « *sera incité à développer un discours maîtrisé, dans lequel la dimension technique sera importante* » (**Fenneteau, 2002, p.16**) et aura tendance à s'exprimer plus librement et plus spontanément, ce qui réduit le risque de réticence.

4.1.2.3.2- Des techniques matérielles adaptées au cadre contextuel de l'analyse

Il est communément recommandé d'utiliser un magnétophone pour enregistrer les réponses de l'interviewé. Cette technique est particulièrement intéressante lors des entretiens non directifs où il est difficile de prendre des notes de la totalité du discours en raison du décalage entre la vitesse de l'expression à l'oral et celle à l'écrit. En ce qui concerne notre étude, l'entretien est directif et le questionnaire est composé en majorité de questions fermées alors que les questions ouvertes ne nécessitent pas des réponses très étendues. De surcroît, l'utilisation du magnétophone peut accroître les biais de réponse. L'enregistrement de la réponse se traduirait par un comportement méfiant, dans la mesure où l'entretien pourrait être perçu comme une sorte d'interrogatoire. Compte tenu de ces éléments, l'intérêt d'enregistrer les réponses à l'aide d'un magnétophone a été relativisé.

Ainsi, pour inciter les responsables des laboratoires à répondre librement et spontanément à notre questionnaire, nous avons renoncé à l'utilisation d'un magnétophone, mais nous avons jugé intéressant de munir l'interviewé d'un *support*

¹³⁷ En dépit de la liberté donnée aux interviewés quant au choix de la date et de l'heure des entretiens, des incidents comme des réunions imprévues ou l'avènement de problèmes techniques, ont engendré l'interruption et le report de l'entretien à des dates ultérieures.

*visuel*¹³⁸ i.e. un exemplaire vierge du questionnaire et ce, afin d'optimiser la capacité des répondants à saisir et comprendre les questions qu'en même temps nous leur posons oralement. Nous nous sommes préservé la mission de noter les réponses sur un exemplaire distinct.

Munir le répondant du support matériel de l'entretien lui donne un sentiment de confiance et de maîtrise de la discussion. Ce support visuel lui permet d'avoir brièvement une idée sur les rubriques du questionnaire avant de commencer l'entretien. À défaut, les réponses du répondant pourraient être influencées par sa réflexion à la thématique, la confidentialité, la longueur des questions suivantes.

4.1.2.3.3- Le cadre contractuel de l'entretien

Préconisé par la littérature (**Fenneteau, 2002**), nous avons pu percevoir l'utilité de la définition du cadre contractuel des entretiens. Le cadre contractuel se définit aussi bien avant d'entamer la discussion qu'au cours du déroulement des entretiens.

Avant d'entamer les réponses au questionnaire, il est particulièrement important de mentionner à l'interviewé certaines précisions qui constituent le cadre contractuel de l'entretien (**Fenneteau, 2002**). Ces mentions ont pour objet de créer un climat de confiance permettant de dissiper les éventuelles réticences et d'assouplir la communication avec l'interviewé. Ces éléments permettent également de réduire les biais de réponses relatifs aux entretiens en face-à-face en combinant ses avantages avec ceux des deux autres modes de recueil de données.

Le premier élément tient à notre engagement à respecter la confidentialité des informations communiquées et, au cas où ils le demandent, l'anonymat des responsables. Aussi, nous avons tenu à entamer l'entrevue par préciser le cadre d'analyse dans lequel notre enquête scientifique se situe (thèse de Doctorat). Donner des informations sur notre cursus universitaire et sur l'établissement dans lequel nous nous inscrivons et expliquer brièvement le sujet, la problématique de la thèse s'est révélé d'une importante utilité. En effet, en divulguant ces données aux interviewés, ils ont

¹³⁸ Il est communément admis que le sens de la vision est plus lié au cerveau humain que le sens de l'ouïe. Un proverbe chinois exprime ce fait en affirmant que « *ce que j'ai entendu, je l'oublie, ce que j'ai vu, je le garde* » (**Christen-Gueissaz et al., 2006, p.207**). Dans ce sens, la capacité de comprendre et de mémoriser des informations est plus importante à la lecture qu'à l'oral.

apprécié la réciprocité d'informations qui en découle, en ce sens qu'ils ne se sont pas sentis comme les seuls à se dévoiler et qu'ils ont pu mieux connaître l'enquêteur.

Parallèlement, nous avons constaté que le fait de préciser que la discipline des sciences économiques dans laquelle notre thèse s'inscrit a joué un rôle nettement positif dans la détention des interviewés. En effet, l'industrie pharmaceutique tunisienne étant très concurrentielle, les directeurs des laboratoires se montrent réticents à divulguer des informations techniques se rapportant à la composition ou au seuil de stabilité des molécules des médicaments, etc.

Lors du déroulement des entretiens, il existe des techniques comportementales et d'autres lexicologiques qui permettent de réduire les biais de réponses. Au niveau lexicologique, il s'agit de l'emploi de mots et expressions clefs qui relativisent la responsabilité de l'interviewé des réponses qu'il avance et l'incitent à s'exprimer plus librement. A titre d'exemple, en adressant les questions aux interviewés, nous avons estimé judicieux de leur rappeler à chaque reprise que le « *vous* » désigne bien le laboratoire. En alternative, nous avons opté pour des expressions comme « *votre laboratoire* » ou encore le « *nom du laboratoire* ».

Au niveau comportemental, nous sommes intervenues lors de la discussion afin de réduire des biais de réponses, en relançant la discussion pour neutraliser un *effet de lassitude*, souvent exprimé lors des entretiens longs, en demandant au répondant des explications supplémentaires pour dissiper un *effet de halo* (i.e. un effet de réponse globale et/ou floue) ou encore en reformulant une question si nous jugeons que la réponse de l'interviewé diverge du sens entendu.

4.1.2.4- Durée moyenne des entretiens

Compte tenu des questionnaires remplis sur maintes reprises pour un même laboratoire et de la multitude du nombre de répondants par laboratoire, il est difficile d'estimer la durée exacte des entretiens. En outre, la durée de l'entretien varie selon la nationalité du laboratoire (concerné ou non par la rubrique consacrée aux filiales étrangères), à ses champs de production, à l'existence et au nombre d'accords de coopération qu'il a conclus avec d'autres entités, etc. Mais, compte tenu de l'ensemble de ces facteurs, nous pouvons évaluer la durée des entretiens à une moyenne de 3 heures.

La longueur du questionnaire, les problèmes de disponibilité des répondants, la dispersion géographique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont autant de facteurs qui ont influencé la durée de l'enquête qui s'est déroulée sur une période approximative de 5 mois.

4.2- PHASE *POST-ENTRETIENS* DE L'ENQUETE : PROFIL DES LABORATOIRES CIBLES ET ANALYSE DES PREMIERES DONNEES

Lors des entretiens effectués auprès des responsables des laboratoires pharmaceutiques, nous avons remarqué leur intérêt au sujet de la recherche dans la mesure où la brevetabilité des médicaments est une problématique qui se pose avec une grande acuité en Tunisie et qui retrace les lignes de l'évolution de l'industrie pharmaceutique locale. C'est cet intérêt qui explique dans une grande mesure leur tendance à discuter du sujet en profondeur.

Ainsi, pour l'analyse des données, outre le dépouillement du questionnaire, nous analysons les interventions apportées par les répondants en dehors du cadre du questionnaire. De façon générale, il est nécessaire de respecter le paradigme approprié de dépouillement du questionnaire (4.2.1) avant de procéder à l'analyse de données proprement dite (4.2.2).

4.2.1-Les phases préliminaires du dépouillement du questionnaire

Avant d'entamer l'analyse de données *per se*, il est crucial de procéder à un tri et une synthèse fondés des données récoltées (4.2.1.1) en guise de préparation à leur saisie dans le logiciel de traitement approprié (4.2.1.2).

4.2.1.1- Synthèse et tri des données de l'enquête

Bien qu'elle soit présentée en phase post-entretiens, la synthèse des données de l'enquête est une étape qui s'est chevauchée avec la collecte des données. Il s'agit d'une démarche d'« *analyse en cours de recueil de données* » recommandée fortement par **Miles et Huberman (2003, p.101)**. Cette démarche se révèle efficace dans le sens où les réflexions apportées sur les premiers flux de données déjà recueillies permettent d'adopter de nouvelles stratégies (plus influentes) susceptibles d'améliorer le processus et la qualité des futurs flux de données à collecter. L'alternance entre la phase de

collecte et celle de la synthèse des données permet de pallier certaines défaillances systématiques et donne un aspect dynamique à l'analyse ; celle-ci étant « *en constante progression et alimentée en permanence par le travail sur le terrain* » (Miles et Huberman, 2003, p.101). En outre, le chevauchement de ces deux phases permet aussi de réduire le risque de *fuite* d'informations.

Plusieurs techniques et méthodes d'analyse sont utilisées en alternance avec la phase de collecte des données¹³⁹. Conformément aux spécificités de notre étude, nous retenons la méthode de synthèse des entretiens (Miles et Huberman, 2003). Par ailleurs, la structure même du questionnaire impose que cette démarche cible exclusivement les questions ouvertes. Dans ce cadre, nous avons procédé à la transcription des réponses au fur et à mesure de l'achèvement des entretiens. Les commentaires et remarques complémentaires apportés par les interviewés, ont été également examinés et éventuellement intégrés dans le questionnaire pour être soulevées lors des entretiens non encore passés. Par conséquent, les réflexions en parallèle à la phase de collecte des données nous ont permis d'affiner notre questionnaire en rajoutant, supprimant ou reformulant des questions.

Par ailleurs, la synthèse des réponses ne se limite pas à la seule préoccupation d'amélioration et d'affinement du questionnaire, mais s'étend à l'objectif de transformer le texte des réponses obtenues, étant sous forme de notes brutes souvent longues, hétérogènes et contenant une quantité importante d'informations dont certaines sont parfois même superflues, en un texte structuré, concis, précis, simple, homogène et lisible par tous (Miles et Huberman, 2003, p.104). L'étape de synthèse des réponses est primordiale dans la procédure de l'analyse. Entre autres facteurs, elle influe sur le choix et sur l'utilisation du logiciel informatique de traitement des données.

4.2.1.2- Choix du logiciel de traitement et saisie des données collectées

En dépit du nombre relativement réduit de la population étudiée, la longueur du questionnaire, d'une part et la présence de nombreux éléments quantitatifs dans l'analyse d'autre part, rend l'utilisation d'un logiciel informatique fortement

¹³⁹ Pour une analyse détaillée sur ces méthodes, voir Kvale (1988) ; Miles et Huberman (2003).

recommandée. En revanche, une étape fondamentale consiste à choisir celui le plus approprié parmi toute une panoplie de logiciels de traitements de données. Au début de cette phase, le choix a été orienté vers le logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) -très utilisé dans les analyses des données d'enquête- en vue analyser les aspects quantitatifs du questionnaire.

En ce qui concerne les aspects qualitatifs (questions ouvertes texte), il a été recommandé de procéder à analyse une manuelle dans la mesure où la fonction d'analyse qualitative du SPSS n'est pas aussi performante que dans le traitement des données quantitatives. La saisie de l'intégralité des données sur un même support est, en revanche, judicieuse pour que des analyses comparatives soient opportunes.

Dans ces conditions, le choix a été réorienté vers un autre logiciel de traitement de données : le *Sphinx*¹⁴⁰. Trois familles de versions de ce logiciel ont été développées par le constructeur, la version *Sphinx Primo*, la version *Sphinx Plus*² et la version *Sphinx Lexica* qui représente la version la plus perfectionnée, en termes de techniques et de fonctionnalités, parmi ces trois familles. Elle permet le dépouillement des réponses quantitatives mais aussi l'analyse lexicale (analyse de contenu, verbatim, approximation lexicale, etc.). Bien entendu, c'est la version *Lexica* qui convient au mieux à la structure et les objectifs de notre analyse.

Pour saisir les données recueillies dans le logiciel *Sphinx Lexica*, des transformations au niveau de la formulation des questions se sont imposées. La structure composite de certaines questions a nécessité une décomposition avancée pour pouvoir être analysées. A titre d'exemple, une des questions se présente comme suit :

¹⁴⁰ Etant donné la multitude des logiciels de traitements de données, Miles et Huberman (2003, p.89), mettent en avant l'intérêt des échanges avec des chercheurs académiques spécialisés dans le domaine, afin de mieux orienter le choix du chercheur-enquêteur vers le logiciel approprié. Ceci lui permet non seulement d'apprendre des fonctionnalités latentes qui ne sont pas bien explicitées dans les manuels d'utilisation du logiciel, mais également de réduire la durée d'apprentissage. Dans ce sens, nous avons eu recours aux compétences de Monsieur *Alioune Ba*, Maître de Conférences en sciences de gestion et titulaire à l'Université du Littoral Côte d'Opale et chercheur au Laboratoire de Recherche sur l'Industrie et l'Innovation, qui a appuyé le choix du logiciel *Sphinx* et nous a assisté dans sa manipulation.

1- a. La production de votre laboratoire est constituée de médicaments :

		Part en %
Inventés (propres)		
Génériques	Propres	
	Autorisés	
Princeps sous licence		
Sous-traitance		

Commentaires

b. Depuis la création du laboratoire, y a-t-il eu un changement marquant de l'évolution de cette répartition ? Non

Oui en

Dans quel sens ?

Pourquoi ?

Lors de la saisie dans le logiciel *Sphinx*, cette question a dû être développée en 15 sous questions :

1- La production de votre laboratoire porte sur des médicaments :

Inventés

Génériques

Sous licence

Sous traité

Pour la ou les catégories identifiées (case cochée), les détails supplémentaires sur la part, l'évolution, etc. sont saisis selon une deuxième série de questions. A titre d'exemple, si la case des médicaments sous licence a été cochée, les questions suivantes sont à remplir :

- 2- Part des médicaments sous licence dans le total de la production : (question ouverte numérique).
- 3- Evolution de la part des médicaments sous licence dans le total de la production depuis 2005 : a diminué
 - est restée stable
 - a augmenté

Dans le cas où le laboratoire se spécialise dans plusieurs champs de production, la même procédure est reproduite pour les trois autres modalités.

- 4- Depuis la création du laboratoire, y a-t-il eu un changement marquant de la structure et de la répartition des champs de production ?
 - Non Oui

Si la réponse est « oui », découlent trois sous-questions :

- 5- Date du changement de la structure des champs de production
.....
- 6- Nature du changement (quels produits concernés).....
- 7- Explications du changement de la structure.....

Ainsi, à l'issue du développement de certaines questions et à la factorisation d'autres, leur nombre est passé de 48 à un nombre de 262 questions détaillées. Leur saisie pour les 27 laboratoires enquêtés s'est avérée une tâche lourde s'étant étalée sur une durée approximative de deux mois après avoir passé la totalité des entretiens¹⁴¹.

4.2.2- Analyse des données de l'enquête

A ce stade, il convient dans un premier temps, de commencer par dresser le bilan des taux de réponses afin de préciser le nombre des laboratoires enquêtés finalement retenu

¹⁴¹ Etant un processus interactif, la collecte de données sur le terrain nous a permis de réadapter le questionnaire au fur et à mesure de son administration auprès des laboratoires enquêtés. De ce fait, il a été préférable de procéder à la saisie des données collectées une fois les entretiens passés en totalité.

(4.2.2.1). Dans un second temps, et avant d'approfondir l'analyse des résultats de l'enquête, seront présentés des tableaux et des graphiques récapitulatifs des profils des laboratoires retenus (4.2.2.2).

4.2.2.1- Bilan des réponses

En dépit de la taille relativement réduite de l'industrie pharmaceutique tunisienne, l'exhaustivité n'a pu être atteinte. Comme dans tout travail d'enquête, parmi les 32 laboratoires cibles, il y a eu lieu à des défauts de réponses. Le tableau suivant dresse un bilan récapitulatif des réponses i.e. du nombre de laboratoires pharmaceutiques finalement enquêtés.

Tableau 4.17 Bilan des réponses des laboratoires enquêtés

	Nom du laboratoire	Réponse	Raisons
Médicaments à usage vétérinaire	1. <i>Afrimed</i>		Complète
	2. <i>Ceva Interchem</i>		Complète
	3. <i>Medivet</i>		Complète
	4. <i>Sovetex</i>	Non-réponse	Laboratoire injoignable ¹⁴²
	5. <i>Timpharm</i>	Non-réponse	Laboratoire injoignable ¹⁴³
	6. <i>Tunivet</i>	Non-réponse	Laboratoire en phase d'installation ¹⁴⁴

¹⁴² La *Sovetex*, Société Tunisienne de fabrication des produits Vétérinaires et d'Exploitation, est une société publique sise à la zone industrielle de Zaghouane. Bien que cette société figure dans la base de données des organismes officiels (Ministère de la Santé Publique, API, DPM, etc.), nous n'avons pas réussi à la contacter. Les coordonnées téléphoniques nous renvoient vers un serveur vocal indiquant que la ligne n'est plus en état de service. Compte tenu de ces éléments, et afin d'éviter des biais de données à analyser, nous avons jugé judicieux d'exclure ce laboratoire de notre population étudiée.

¹⁴³ Il s'agit d'un laboratoire créé en 2006, mais que nous n'avons pas réussi de joindre. Étant donné qu'il a déposé des demandes d'AMM, il figure parmi les structures de production présentées par la PCT. Mais, du fait qu'il ne soit pas encore entré en production, il ne figure pas sur la liste des entreprises industrielles de l'API.

¹⁴⁴ Etant créé en Décembre 2009, ce laboratoire est en phase d'installation. L'inclure dans notre population étudiée ne semble pas avoir un apport à notre étude.

Médicaments à usage humain	7. Adwya	Complète	
	8. Alliance Pharma	Partielle	Il s'agit d'un laboratoire jeune sont les responsables accordent une attention particulière à la confidentialité.
	9. Berg Life Sciences	Complète	
	10. Biomena	Non-réponse	Entreprise en phase d'installation ¹⁴⁵
	11. BMS-UPSA Tunisie	Complète	
	12. Dar Essaydali	Complète	
	13. Dorcas	Complète	
	14. Galpharma	Complète	
	15. Ibn Al Baytar	Complète	
	16. Industries Pharmaceutiques Said (IPS)	Complète	
	17. Medicef	Complète	
	18. Médis	Complète	
	19. Megdich Pharma	Non réponse	Laboratoire en cessation d'activité ¹⁴⁶ .

¹⁴⁵ *Biomena* est la première entreprise de médicaments biopharmaceutiques en Tunisie créée en 2007 dans le cadre d'une coopération tuniso-canadienne. Elle est en cours de localisation dans le technopôle de *Sidi Thabet*. Dévoilant un investissement approximatif de 60 millions de dinars tunisiens (48 millions de dollars américains), financé par la Banque Européenne d'Investissement et par des investisseurs privés tunisiens, cette entreprise est prévue dynamiser considérablement tant le tissu industriel que les exportations du secteur pharmaceutique tunisien. Ce nouveau laboratoire consacrera effectivement 80% de sa production à l'exportation vers les marchés de la zone MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord d'où son nom *Biomena*) mais également de l'Europe de l'Est. Sur le plan technologique, ce laboratoire représente le premier véritable projet technologiquement innovant en Tunisie employant des ressources humaines de haute qualification (une centaine de cadres spécialisés formés en Tunisie et au Canada) et les ressources techniques, matérielles et technologiques de pointe lui permettant produire des biomédicaments dans des domaines thérapeutiques jusqu'à lors ou peu (anémie, hépatite) ou non (cancer, sclérose en plaque) explorés en Tunisie.

¹⁴⁶ Au cours de l'enquête, nous avons appris la cessation d'activité de *Megdich Pharma* par la responsable R&D. qui nous a donné l'information à propos d'un éventuel rachat du laboratoire par un fonds d'investissement. Toutefois, le laboratoire a publiquement déclaré faillite sans qu'il ne soit (jusqu'à lors) racheté.

	20. <i>Opalia Pharma</i>	Complète	
	21. <i>Pfizer Tunisie</i>	Complète	
	22. <i>Pharmaderm</i>	Partielle	Certaines informations recherchées à travers le questionnaire n'ont pas été divulguées par la responsable R&D de ce laboratoire dont la direction impose à ses employés une politique de confidentialité stricte.
	23. <i>Pharmaghreb</i>	Complète	
	24. <i>Pierre-Fabre Tunisie</i>	Complète	
	25. <i>Saiph</i>	Complète	
	26. <i>Sanofi-Aventis Tunisie</i>	Complète	
	27. <i>Simed</i>	Complète	
	28. <i>Siphat</i>	Complète	
	29. <i>Teriak</i>	Complète	
	30. <i>Unimed</i>	Complète	
	31. <i>West Pharma</i>	Complète	
	32. <i>Winthrop Pharma</i>	Complète	

Ainsi, sur une population totale de 32 laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, le bilan de l'enquête débouche sur quatre non-réponses et deux réponses partielles. D'une part, les non-réponses sont dues à des obstacles de joignabilité pour les trois laboratoires de médicaments vétérinaires (*Sovetex*, *Timpharm* et *Tunivet*) et à des obstacles organisationnels pour le laboratoire de médicaments à usage humain (*Megdich Pharma*). D'autre part, pour des raisons de confidentialité, les réponses partielles concernent deux laboratoires de médicaments à usage humain (*Alliance Pharma* et *Pharmaderm*). Ainsi, au total, la population étudiée comporte 27 laboratoires pharmaceutiques en Tunisie dont 25 ont apporté des réponses complètes. Le nombre d'observations complètes correspond ainsi à une matrice 25*262.

Concernant ces réponses partielles, l'abstention des deux laboratoires apparaît notamment au niveau des détails sur leurs coopérations industrielles et de R&D avec d'autres laboratoires pharmaceutiques et organismes de recherche, mais aussi au niveau de leur appréciation de l'efficacité de la politique industrielle et de l'innovation en Tunisie. Sur ce plan, (i.e. du traitement des réponses manquantes), apparaît l'avantage des analyses qualitatives par rapport aux analyses quantitatives où ce problème engendre des erreurs d'estimation qui biaisent les résultats.

A titre d'exemple, il est impératif de distinguer entre les réponses manquantes dues à l'abstention de l'interviewé et les réponses manquantes expliquées par des questions qui ne correspondent pas à la situation du laboratoire, comme par exemple, la deuxième rubrique du questionnaire identifiant les déterminants de la localisation des IDE pharmaceutiques *Greenfield* en Tunisie, et qui ne concerne que les filiales étrangères.

Tel que souligné dans la section précédente, il est important dans un travail d'enquête de rechercher les informations auprès des interlocuteurs appropriés. Le tableau suivant récapitule les contacts interviewés et leurs fonctions (pour des raisons de confidentialité, les noms des interviewés sont masqués).

Tableau 4.18 Récapitulatif des interviewés et leurs fonctions dans le laboratoire

Nom du laboratoire	Interlocuteur(s)	Fonction dans l'entreprise
1. <i>Afrimed</i>		- Pharmacien responsable
2. <i>Ceva Interchem</i>		- Directeur général - Responsable développement et contrôle qualité
3. <i>Medivet</i>		- Responsable R&D
4. <i>Adwya</i>		- Directrice R&D - Pharmacien Responsable de projets - Responsable ressources humaines - Responsable affaires juridiques - Directeur commercial - Responsable <i>business development</i>
5. <i>Alliance</i>		- Directrice générale

<i>Pharma</i>		
6. <i>Berg Life Sciences</i>		- Responsable assurance qualité - Responsable développement - Responsable technique
7. <i>BMS-UPSA Tunisie</i>		- Directeur général
8. <i>Dar Essaydali</i>		- Directeur général - Directrice développement
9. <i>Dorcass</i>		- Directeur général - Responsable développement - Pharmacien responsable
10. <i>Galpharma</i>		- Pharmacien responsable, directrice technique - Directeur des affaires financières
11. <i>Ibn Al Baytar</i>		- Responsable développement industriel
12. <i>Industries Pharmaceutiques Said (IPS)</i>		- Directeur général
13. <i>Medicef</i>		- Pharmacien responsable production - Ingénieur biologiste
14. <i>Médis</i>		- Responsable département R&D et industrialisation
15. <i>Opalia Pharma</i>		- Responsable R&D
16. <i>Pfizer Tunisie</i>		- Directeur des ressources humaines - Pharmacien responsable
17. <i>Pharmaderm</i>		- Directrice de R&D
18. <i>Pharmaghreb</i>		- Responsable développement et

		affaires juridiques - Responsable développement
19. <i>Pierre-Fabre Tunisie</i>		- Ingénieur responsable du contrôle qualité
20. <i>Saiph</i>		- Directeur général - Pharmacien responsable Production - Directeur commercial
21. <i>Sanofi-Aventis Tunisie</i>		- Responsable affaires industrielles - Responsable ressources humaines - Responsable formation et développement
22. <i>Simed</i>		- Pharmacien responsable
23. <i>Siphat</i>		- Directeur des exportations
24. <i>Teriak</i>		- Responsable <i>business development</i> - Pharmacien responsable, directeur technique
25. <i>Unimed</i>		- Directeur général - Directrice technique - Pharmacien R&D
26. <i>West Pharma</i>		- Directeur général
27. <i>Winthrop Pharma</i>		- Premier responsable - Responsable production

4.2.2.2- Analyse de l'activité des laboratoires enquêtés

A ce stade de l'analyse, nous présentons certains détails sur les profils des laboratoires pharmaceutiques localisés en Tunisie et qui sont d'une grande utilité pour le traitement des données approfondies faisant l'objet du chapitre suivant. Il s'agit de présenter des données relatives aux laboratoires étudiés mais qui enrichissent l'analyse de l'industrie pharmaceutique tunisienne dans sa globalité (4.2.2.2.1) et des données qui permettent de

mieux connaître le profil, le statut et la structure industrielle et de ces laboratoires (4.2.2.2.2). Ces détails sont fournis à l'aide d'un tri simple des observations.

4.2.2.2.1- Un marché fortement concurrentiel

Nous notons d'abord, que seuls trois laboratoires en Tunisie ont une activité mixte entre la pharmacie et la parapharmacie tandis que les 24 autres se spécialisent exclusivement dans la branche de la pharmacie. Etant donné la difficulté d'obtenir des données détaillées, certaines valeurs peuvent être biaisées dans la mesure où le chiffre d'affaires de certains laboratoires découle des deux activités pharmaceutique et parapharmaceutique.

Tableau 4.19 Répartition des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon la spécialisation

Sect eur d'activité	Nb. cit.	Fréq.
pharmacie	24	89%
pharmacie et parapharmacie	3	11%
TOTAL OBS.	27	100%

En outre, 24 laboratoires pharmaceutiques produisent des médicaments à usage humain, soit l'équivalent de 89% de la population étudiée, alors que seulement 19% (5 laboratoires) produisent des médicaments à usage vétérinaire.

Tableau 4.20 Répartition des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon le domaine

Spécialisation des médicaments	Nb. cit.	Fréq.
Médicaments à usage humain	24	89%
médicaments à usage vétérinaire	5	19%
TOTAL OBS.	27	

Or, dans ce tableau il apparaît que le nombre de citations (29) excède le nombre d'observations (27). Cet écart s'explique par les réponses multiples. En effet, deux

laboratoires, *Dorcas* et *Médis*, se spécialisent dans les deux domaines de médicaments. Alors que la part des médicaments vétérinaire du premier est d'une valeur approximative de 1% de sa production, le deuxième s'y spécialise à raison de 50%. L'étude des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie montre que cette spécialisation mixte est très peu fréquente. Ceci s'explique par la réglementation tunisienne sur cette question et qui stipule que les médicaments à usage humain et ceux à usage vétérinaires, doivent être produits dans deux sites de développement, d'industrialisation et même d'emballage, intégralement indépendants.

De fait, la spécialisation dans ces deux domaines de médicaments nécessite une infrastructure adaptée et des fonds financiers assez importants. Ce cloisonnement géographique s'explique par un cloisonnement réglementaire dans la mesure où les médicaments à usage humain et ceux à usage vétérinaires incombent à des réglementations distinctes en Tunisie ; les règles d'hygiène (en termes de stérilité de l'eau, de l'air), d'enregistrement de l'AMM et de contrôle post-commercialisation étant plus rigoureuses pour les médicaments destinée à l'usage humain.

L'analyse de la spécialisation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, en termes de forme et de classes thérapeutiques, démontre une forte segmentation du marché tunisien.

Tableau 4.21 Formes de médicaments fabriqués en Tunisie

Nature des formes produites	Nb. cit.	Fréq.
sèches	22	81%
pâteuses	15	56%
liquides	20	74%
injectables	8	30%
aérosol	1	4%
TOTAL OBS.	27	

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait des réponses multiples.

Les formes sèches et liquides, et dans une moindre mesure pâteuses, sont les plus fréquentes dans la production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Tandis que les médicaments injectables étant les plus délicats à fabriquer en raison de l'exigence de conditions environnementales spécifiques et particulièrement coûteuses, ne représentent que 30% des formes produites en Tunisie.

Encore est-il qu'uniquement 4% de la production porte sur des aérosols. Un seul laboratoire tunisien, *Berg Life Sciences*, s'y spécialise.

Tableau 4.22 Les principales classes thérapeutiques produites en Tunisie

Classes thérapeutiques	Nb. cit.	Fréq.
Infectiologie	24	89%
Gastro-Entérologie	20	74%
Pneumologie	18	67%
Gynécologie	10	37%
Dermatologie	17	63%
Ophtalmologie	6	22%
Carcinologie	0	0%
Cardiologie	13	48%
Système nerveux	13	48%
Appareil locomoteur	8	30%
Hématologie	1	4%
Vitamines	9	33%
Suppléments nutritionnels	6	22%
Autres	19	70%
TOTAL OBS.	27	

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait des réponses multiples.

De même, nous observons une forte segmentation au niveau des classes thérapeutiques fabriqués localement. Au premier rang, 24 laboratoires (89%) fabriquent des anti-infectieux, 20 laboratoires (74%) des médicaments pour l'appareil digestif, 18 laboratoires (67%) des médicaments de pneumologie, 17 laboratoires (63%) des produits dermatologiques. Pour contourner l'effet négatif de cette segmentation en termes de répressions des parts de marché, certains laboratoires se sont investis dans des classes thérapeutiques peu exploitées par les concurrents, telles que l'hématologie.

Ceci peut dévoiler une stratégie de différenciation adoptée par du leader privé *Adwya* qui se traduirait par un avantage concurrentiel potentiel. En outre, la fréquence de

citations de la proposition « autres » s'élève à 70%. Cette valeur élevée impose de détailler les informations qui y sont communiquées. L'analyse lexicale révèle deux autres classes fréquemment citées : les anti-inflammatoires (14 citations) et les antidiabétiques (6 citations) et dans une moindre mesure les anti-cholestérols (3 citations). D'autre part, la structure du marché du médicament en Tunisie, montre une dispersion prononcée des parts de marché (en pourcentage du chiffre d'affaires) des laboratoires pharmaceutiques enquêtés (Tableau 4.23).

Tableau 4.23 Classement de 2008 des Laboratoires Pharmaceutiques en Tunisie selon le CA (en milliers de dinars)¹⁴⁷

Rang	Laboratoire	Pays d'origine	Statut	Chiffre d'affaires 2008	Part du marché en 2008
1	<i>Siphat</i>	Tunisie	Semi-publique	**	**
2	<i>Adwya</i>	Tunisie	Privé	**	**
4	<i>Sanofi-Aventis Tunisie</i>	France	Privé	**	**
5	<i>Saiph</i>	Pays Arabes - Tunisie	Privé	**	**
6	<i>Médis</i>	Tunisie	Privé	**	**
7	<i>Teriak</i>	Tunisie	Privé	**	**
8	<i>Unimed</i>	Tunisie	Privé	**	**
9	<i>IPS</i>	Tunisie	Privé	**	**
10	<i>Ibn Al Baytar</i>	Tunisie	Privé	**	**
11	<i>Opalia Pharma</i>	Tunisie	Privé	**	**
12	<i>BMS-UPSA</i>	France	Privé	**	**
13	<i>Pharmaghreb</i>	Tunisie	Privé	**	**
14	<i>Dar Essaydali</i>	Tunisie	Privé	**	**
15	<i>Pfizer Tunisie</i>	France (Etats-Unis)	Privé	**	**

¹⁴⁷ Pour des raisons de confidentialités des données, les statistiques des chiffres d'affaires sont masqués sur cette version.

16	<i>Winthrop Pharma</i>	France	Privé	**	**
17	<i>Galpharma</i>	Tunisie	Privé	**	**
18	<i>Ceva Intrchem</i>	France	Privé	**	**
19	<i>Médicef</i>	Tunisie	Privé	**	**
20	<i>Afrimed</i>	Tunisie	Privé	**	**
21	<i>Berglife sciences</i>	Tunisie	Privé	**	**
22	<i>West Pharma</i>	Tunisie	Privé	**	**
23	<i>Medivet</i>	Tunisie	Privé	**	**
24	<i>Simed</i>	Tunisie	Privé	**	**
25	<i>Pierre-Fabre</i>	France	Privé	**	**
26	<i>Dorcas</i>	Tunisie	Privé	**	**
27	<i>Alliance Pharma</i>	Tunisie	Privé	**	**
28	<i>Pharmaderm</i>	Tunisie	Privé	**	**
Total (28 laboratoires)				377.346	100

D'après l'enquête, la répartition des laboratoires tunisiens par nature de produits montre que 5 laboratoires se spécialisent exclusivement dans la production sous licence dont 4 sont des filiales étrangères, alors que 9 se spécialisent dans la production de médicaments propres (génériques et/ou inventés).

Les laboratoires enquêtés optent en majorité (plus de 50%, soit 13 laboratoires) pour une production mixte qui répond à un objectif de diversification du portefeuille de produits (Tableau 4.24).

Tableau 4.24 Répartition des Laboratoires Pharmaceutiques en Tunisie (par nature de produits)

Champs de fabrication	Nombre (2004)	Nombre (2010)
Production sous licence seule	4	5
Production de médicaments propres (génériques et/ou inventés)	7	9
Production mixte médicaments propres et sous licence	12	13
Total	23	27

Source : API (2005) pour les données de 2004 ; enquête pour les données de 2010

4.2.2.2- Analyse de la structure des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Sur la base de la définition de l'API des catégories d'entreprises par taille, à travers le tableau suivant nous montrons que 16% des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont des PME.

Tableau 4.25 Classification des laboratoires tunisiens selon la taille

Nombre total de salariés en Tunisie	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 100	12	44%
De 100 à 200	4	15%
De 200 à 300	5	19%
De 300 à 400	4	15%
De 400 à 500	1	4%
De 500 à 600	0	0%
600 et plus	1	4%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 20, Maximum = 755

Somme = 4902

Moyenne = 181,56 Ecart-type = 164,48

Tel qu'illustré dans le Tableau 4.26, les filiales étrangères sont également en quasi-totalité des PME ; seules deux filiales étrangères (*Sanofi-Aventis* et *Winthrop*) ont un effectif qui dépasse les 300 employés. Ceci dénote des capacités de production

moyennes des IDE pharmaceutique en Tunisie pour certains (*Ceva-Interchem, Pfizer* et *BMS-UPSA*) et d'une activité en démarrage pour d'autres (*Pierre-Fabre*).

Tableau 4.26 Classification des laboratoires étrangers selon la taille

Nombre total de salariés en Tunisie	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 100	4	67%
De 100 à 200	0	0%
De 200 à 300	0	0%
De 300 à 400	2	33%
De 400 à 500	0	0%
500 et plus	0	0%
TOTAL OBS.	6	100%

Minimum = 20, Maximum = 317

Somme = 866

Moyenne = 144,33 Ecart-type = 135,56

L'industrie pharmaceutique locale est donc représentée par de nombreuses unités de fabrication de petite ou moyenne taille se spécialisant, mis à part quelques exceptions, dans les mêmes classes thérapeutiques, voire les mêmes molécules. Le marché local est donc fortement segmenté et la concurrence entre les industriels locaux y est, par conséquent, intense, voire destructive étant susceptible de se répercuter négativement sur la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques, notamment ceux fabricants de génériques. Car c'est sur les génériques que la concurrence est la plus prononcée étant donné que contrairement aux contrats de licence négociés de façon bilatérale avec les laboratoires détenteurs de brevets, les molécules généricables (tombées dans le domaine public) sont accessibles à tous les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (toute chose égale par ailleurs).

Comme le démontre le Tableau 4.27, l'implantation de toutes ces filiales relève d'IDE issus de la France. Quatre sont des filiales directes (*Ceva-Interchem, Pierre-Fabre, Sanofi-Aventis et Winthrop*), les deux autres sont plutôt des sous-filiales de groupes américains (*Pfizer* et *BMS*).

Tableau 4.27 Profil des filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie

	BMS-UPSA	Pfizer	Pierre-Fabre	Sanofi-Aventis	Winthrop Pharma	Ceva Interchem
Pays d'origine	Etats-Unis	Etats-Unis	France	France	France	France
Nom et pays de la maison-mère	BMS-UPSA France	Pfizer Holding France	Pierre-Fabre France	Sanofi-Aventis France	Winthrop Médicament France	Ceva France
Nom et pays du groupe	BMS Etats-Unis	Pfizer Inter Etats-Unis	Pierre-Fabre France	Sanofi-Aventis France	Winthrop Médicament France	Ceva France
Date de création	1990	1964	2005	1989	2008	1988
Date d'entrée en production	1994	2001	-----	1993	2009	1991
Capital ¹⁴⁸	**	**	**	**	**	**
Domaine de production	Médicaments à usage humain	Médicaments à usage vétérinaire				

De façon générale, un écart chronologique d'une durée moyenne de 3 ans entre la date de création et la date d'entrée en production est une particularité marquante de l'industrie pharmaceutique. Cet écart, nous le rappelons, s'explique par la longueur des procédures d'installation des sites de production et de demande et d'obtention des AMM. Ainsi, tous les laboratoires pharmaceutiques étrangers sont actifs sur le marché, à l'exception de *Pierre-Fabre* qui est encore en phase d'installation et d'enregistrement des AMM. Cette phase qui avoisine les 5 ans pour *Pierre-Fabre*, n'a duré qu'une année pour *Winthrop Pharma*. Ceci s'explique par le fait les génériques fabriqués par *Winthrop* étaient en partie fabriqués et commercialisés en Tunisie par *Sanofi-Aventis* i.e. disposant au préalable des autorisations de commercialisation sur le marché tunisien.

Dans une optique opposée, deux laboratoires tunisiens sont des multinationales. *Médis* est le premier laboratoire pharmaceutique à s'installer à l'étranger (Algérie) via un site

¹⁴⁸ Les données sont masquées sur cette version pour des raisons de confidentialité.

de production en rachetant le laboratoire *Inpha*. Sa deuxième filiale est un investissement *Greenfield* sous forme d'usine de bistrage¹⁴⁹ créée en République Tchèque et lui facilitant l'accès au marché de l'Europe de l'Est.

Tableau 4.28 Nombre de filiales pharmaceutiques tunisiennes à l'étranger

Nombre de filiales à l'étranger	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	25	93%
val = 1	1	4%
val = 2	1	4%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 1, Maximum = 2

Somme = 3

Moyenne = 1,50 Ecart-type = 0,71

Par ailleurs, les laboratoires *Unimed*, leaders dans l'ophtalmologie en Tunisie, ont établi une filiale de marketing en Algérie pour promouvoir ses exportations sur ce marché. Au niveau national, seul le laboratoire *Médicef* est une filiale d'un groupe tunisien (*Ibn Al Baytar*), spécialisée dans la production de médicaments génériques contenant des antibiotiques, alors que la maison-mère fabrique des génériques et des princeps sous-licences ne contenant pas des antibiotiques.

L'analyse de la structure de production et du capital des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie montre des relations étroites avec les grandes firmes pharmaceutiques mondiales. La nature et l'intensité technologique de ces relations sont analysées à travers les stratégies de constitution du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et si et dans quelle mesure bénéficient-ils de transferts de technologie en provenance de ces firmes.

¹⁴⁹ Le bistrage est l'action de couvrir les médicaments de bistrage i.e. de leur donner leur couleur apparente.

CONCLUSION DU CHAPITRE

La question de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation est une problématique qui a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs. Ceci se traduit par la richesse de la littérature économique tant théorique qu'empirique sur le sujet. En dépit de cette richesse, notre étude théorique montre que cette problématique révèle toujours une ambiguïté qui s'explique par le caractère disparate des déterminants de l'innovation mais aussi de la dimension dynamique et interactive de son processus.

Dans ce sens, les études ciblées sur des pays, des secteurs, voire des firmes en particulier, constituent un apport à la littérature empirique. Etant la première à traiter de cette problématique en Tunisie, notre étude du terrain contribue, sous cet angle, à l'enrichissement de la littérature empirique sur la question de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique dans les PED.

De surcroît, l'insuffisance des données détaillées sur l'industrie pharmaceutique tunisienne, est un parmi les facteurs qui ont imposé le recours à une approche microéconomique ; ayant pour objectif d'étudier de près les caractéristiques commerciales et industrielles des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. A travers cette analyse, il est opportun de mesurer le potentiel d'innovation endogène et exogène de ces laboratoires et d'identifier l'impact de la brevetabilité des médicaments sur leur incitation (à l'innovation) et leurs capacités et performances d'innovation.

Tout au long de ce chapitre, nous avons présenté, d'une façon approfondie, la méthodologie de l'enquête qualitative. L'explicitation des éléments détaillés dans les deux premières phases de l'enquête (pré et per-entretiens) est fondée sur les principes fondamentaux de la méthodologie de recherche qualitative et qui soulignent que plus la méthodologie est détaillée (dans toutes ses étapes i.e. choix de la population étudiée, statut et fonction des interviewés, support matériel de l'enquête, moyen d'administration du support matériel de l'enquête et contexte de déroulement des entretiens, nature des données à collecter et la méthode de leur traitement, etc.), plus les données collectées acquièrent de la crédibilité et contournent les critiques souvent adressées aux études qualitatives en termes de subjectivité.

L'enjeu de notre étude empirique est ainsi de combiner deux objectifs : l'objectivité des études quantitatives (en se basant sur des principes méthodologiques connus dans la littérature) et la subjectivité (mesurée) des études qualitatives i.e. la collecte de données réalistes. Globalement, si les éléments de ce chapitre, revêtent un caractère nettement descriptif, ils demeurent essentiels en tant qu'une assise méthodologique pour analyser de façon scientifique les données collectées à travers l'enquête et de traiter de notre problématique de recherche i.e. l'impact de la brevetabilité sur l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ; une analyse qui fait l'objet des deux chapitres suivants.

PARTIE TROISIEME

ANALYSE DES DONNEES DE L'ENQUETE,
EVALUATION DU SSNI EN TUNISIE ET
PERSPECTIVES DE « DECOLLAGE » DE
L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE LOCALE
DANS LE CADRE DE LA BREVETABILITE DES
MEDICAMENTS

INTRODUCTION

Dans cette troisième partie de la recherche, l'accent est premièrement mis sur l'analyse empirique des données collectées à travers l'enquête. Celles-ci sont analysées selon la logique du modèle théorique conceptualisé pour traiter de la problématique de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique i.e. en termes d'innovation endogène et en termes de transferts de technologie.

Afin de mesurer les capacités et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie –deux variables difficilement quantifiables – un indice de l'innovation a été construit, sur la base des travaux empiriques antérieurs. Les interprétations tirées à partir de cet indice nous permettent, dans un premier temps, de tester la validité de certaines hypothèses précédemment posées (**chapitre 5**).

Dans un second temps, il est opportun d'évaluer l'efficacité du système sectoriel d'innovation en Tunisie et d'en dresser un bilan des forces et des faiblesses, ce qui nous permettrait de tester la validité de la deuxième et la troisième hypothèse de la recherche. A partir des résultats du bilan d'évaluation du SSNI, nous tentons de formuler certaines recommandations susceptibles de dynamiser les transferts de technologies et d'accroître les capacités d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Ces recommandations sont appuyées par les enseignements qui peuvent être tirés des expériences d'autres pays émergents en matière de brevetabilité des médicaments, à savoir, l'Inde, le Brésil, la Chine et la Jordanie.

Le choix de ces pays n'est pas arbitraire, mais il repose sur un certain nombre de facteurs explicatifs. Les similitudes entre leurs industries pharmaceutiques nationales (dans les premières phases de leur développement) et le stade actuel de croissance de l'industrie pharmaceutique tunisienne, d'une part, et leur qualité de modèles réussis de transformation d'industries *imitation oriented* en des industries *innovation oriented*, d'autre part, font de ces pays des cibles intéressantes pour en tirer des enseignements pour l'industrie pharmaceutique tunisienne (**chapitre 6**).

-5- CHAPITRE CINQUIEME

ANALYSE DES DONNEES DE L'ENQUETE EMPIRIQUE : MESURE DES CAPACITES ET DES PERFORMANCES DE L'INNOVATION DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE ET IMPACT DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS

« Je peux affirmer qu'en Tunisie, du moins dans mon laboratoire, nous disposons de compétences humaines capables de développer de nouveaux blockbusters. Mais, le hic majeur provient de l'insuffisance des ressources financières »

Dr. Moez Attia – Responsable R&D (Laboratoires Médis)

INTRODUCTION

L'étude théorique a démontré un impact mitigé de la brevetabilité sur l'innovation et qui s'explique par la multitude des facteurs influents sur la relation qui lie ces deux variables. Ainsi, l'impact dépend, dans un premier temps, de l'*innovation orientation* de la firme i.e. si elle adopte des stratégies d'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation. Dans un second temps, pour une firme *innovation oriented*, l'impact dépend de ses capacités d'innovation i.e. de la disposition de ressources humaines, financières, organisationnelles, techniques, etc. suffisantes pour innover.

L'accumulation de ces ressources s'effectue tant en interne (investissement interne en R&D) qu'en externe (acquisition de technologies auprès d'acteurs extérieurs). Bien entendu, la pertinence de leur exploitation dépend des capacités intrinsèques de la firme à exploiter et transformer ces ressources en innovations, mais aussi, et dans une grande mesure, de l'efficacité du système d'innovation dans lequel elle s'inscrit, en termes d'aménagement d'un cadre réglementaire, institutionnel, macroéconomique, etc. favorable aux transferts de technologies, à la construction de compétences humaines

qualifiées capables d'absorber les technologies sophistiquées et donc incitatif à l'innovation.

Ainsi, déterminer l'impact de la brevetabilité sur l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie requiert de déterminer leur *innovation orientation*, perceptible à travers leurs stratégies de construction du capital-savoir, et ensuite d'évaluer leurs capacités et leurs performances d'innovation. Afin de concrétiser cet objectif, il convient de construire un « *indice tridimensionnel de l'innovation* » mesurant l'*innovation orientation* des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et quantifiant leurs capacités d'innovation et leurs performances d'innovation (5.1). La construction de cet indice repose sur un ensemble de variables dont les valeurs sont estimées en trois étapes. Alors que la première étape consiste à évaluer leurs capacités d'innovation endogène et leurs capacités d'absorption (5.2), la deuxième étape revient à cerner la nature, les canaux et l'intensité des transferts de technologie, et donc les capacités d'innovation exogène, des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (5.3).

Les résultats permettent, dans une troisième étape, de déterminer l'*innovation orientation* et de mesurer quantitativement les capacités et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques étudiés. Les résultats de cette démarche analytique, fournissent des éléments éclairants permettant de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et donc de confirmer ou d'infirmer les hypothèses de la recherche (5.4).

5.1- POUR LA CONSTRUCTION D'UN INDICE TRIDIMENSIONNEL DE L'INNOVATION

La conceptualisation théorique effectuée du processus de l'innovation nous a permis de définir les facteurs déterminants du processus de l'innovation. Cette approche théorique nous est, en effet, éclairante dans la définition des indicateurs qui permettent de mesurer le potentiel et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et donc de construire un indice tridimensionnel de l'innovation à cet effet (5.1.2).

Outre les apports de la théorie économique, la pertinence des indicateurs ainsi que de la méthodologie de construction de cet indice de l'innovation repose sur les apports de la littérature empirique (5.1.1).

5.1.1- Mesurer l'innovation : apports de la littérature économique

La littérature économique sur les mesures de l'innovation oppose les approches traditionnelles, basées sur des indicateurs d'inputs et/ou d'outputs de l'innovation (5.1.1.1) à celles qualifiées de modernes et qui intègrent de nouveaux indicateurs dont l'importance est confirmée par l'émergence la théorie systémique de l'innovation (5.1.1.2).

5.1.1.1- Approches traditionnelles de mesure de l'innovation

Jusqu'à la fin des années 1980, le nombre de brevets a constitué l'indicateur le plus répandu pour mesurer l'innovation d'une firme, d'une industrie ou d'une économie. De nombreuses recherches soulignent son efficacité comme indicateur, non seulement des capacités et des performances (**Popp, 2005 ; Schneider, 2005 ; Park, 2009**), mais également de l'importance de l'innovation d'une firme, d'une industrie ou d'une économie (**Popp, 2005 ; Oltra et al., 2008**).

En effet, alors que les statistiques sur les demandes de brevets indiquent le rythme de l'innovation, la description de l'invention fournie dans les documents du brevet indiquent le degré de sa nouveauté et de son inventivité (**Oltra et al., 2008**).

L'efficacité des brevets en tant qu'indicateur de l'innovation est confirmée surtout pour les industries organisées, telles que l'industrie pharmaceutique (**Mani, 2011**). En revanche, dans les PED, leur efficacité est nuancée même dans ces industries organisées, étant donné que l'innovation n'y est pas forcément brevetable (incrémentale non brevetable) et/ou brevetée (coûts élevés de dépôt et de maintien du brevet). Dans ces conditions, des indicateurs comme les dépenses de R&D et les brevets ne permettent pas de mesurer les véritables capacités et performances de l'innovation.

D'un autre côté, tel que souligné par de nombreux travaux scientifiques (**Griliches et al., 1987; Lanjouw et al., 1998**), l'imperfection des brevets comme indicateur de l'innovation s'explique aussi par le fait qu'une augmentation de leur nombre peut résulter d'une plus grande propension à breveter plutôt que d'une plus grande performance de l'innovation (**Stern et al., 2000; Park, 2009**). Dans ce sens, la firme peut en effet viser un nombre important de brevets secondaires plutôt qu'un nombre plus réduit de brevets fondamentaux (*e.g.* les grandes firmes pharmaceutiques *cf.* chapitre deuxième).

De même, bien qu'elles soient encore utilisées par des travaux récents comme mesure de l'innovation (**Léger, 2006 ; Park, 2009**), les dépenses de R&D semblent un indicateur biaisé dans le sens où leur accroissement peut refléter une augmentation de leur valeur (inflation) plutôt que de leur volume. Dans ce cas, une augmentation des dépenses de R&D peut même s'associer à une baisse du niveau et du rythme de l'innovation, ce qui se traduit par un effet ciseaux (*cf.* chapitre deuxième).

Globalement, la littérature économique classe l'évolution des indicateurs de l'innovation selon quatre phases chronologiques (Tableau 5.29) (**Milbergs et Vonortas, 2005 ; Mani, 2011**).

Tableau 5.29 Evolution des indicateurs de l'innovation

Première génération (1950-1960)	Deuxième génération (1970-1980)	Troisième génération (1990)	Quatrième génération (2000)
<ul style="list-style-type: none"> - Dépenses de R&D - Personnel scientifique et technique - Capital - Intensité technologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Brevets - Publications - Produits - Qualité 	<ul style="list-style-type: none"> - Enquêtes d'innovation - Indexation - <i>Benchmarking</i> des capacités d'innovation 	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissance - Actifs intangibles - Réseaux - Demande - Clusters - Techniques de management - Risque/rentabilité - Dynamiques du système

Source : Milbergs et Vonortas (2005, p.4).

La première génération d'indicateurs s'inscrit dans le cadre de la conception linéaire de l'innovation et mesure son potentiel uniquement à travers des inputs de l'innovation (dépenses de R&D, le nombre de personnel scientifique et technique, ...). Dans une approche complémentaire, la deuxième génération ajoute les outputs de l'innovation, tels que les brevets, les publications scientifiques, les produits innovants.

5.1.1.2- Nouvelles générations de mesure de l'innovation

Avec l'émergence de l'approche systémique de l'innovation depuis les années 1980 (Freeman, 1987 ; 1995; 2002 ; Nelson, 1993 ; Lundvall, 1992 ; 2002 ; Lundvall et al., 2002 ; Malerba, 2002), l'efficacité des seuls indicateurs d'inputs et d'outputs a été remise en question. En effet, étant donné que l'innovation est processus complexe et interactif qui met en exploitation des actifs tangibles et intangibles en vue de transformer des inputs en outputs, mesurer son intensité et ses résultats au sein d'une firme, requiert l'intégration non seulement des ressources internes, mais également de celles externes ; acquises auprès des acteurs appartenant ou non au système d'innovation duquel elle appartient.

Ainsi, la systémique de l'innovation a impliqué l'émergence d'une nouvelle génération d'indicateurs de l'innovation dans les années 1990, intégrant des variables intangibles telles que le niveau de la connaissance (intensité cognitive et technologique), le réseautage, l'organisation, les techniques de management, la dynamique du système (interactions entre les acteurs du système d'innovation). Dans l'objectif de remédier à la défaillance de l'approche inputs-outputs que la 3^{ème} et la 4^{ème} génération présentent ainsi un ensemble plus riche et plus englobant d'indicateurs.

Depuis les années 1990, les études empiriques font référence à des indicateurs différents, tels que les annonces de nouveaux produits dans les journaux techniques et commerciaux (Coombs et al., 1996) ou les indices combinés. Alors que certains de ces indices demeurent rattachés aux indicateurs traditionnels de l'innovation i.e. combinent les dépenses de R&D et les statistiques sur les brevets (Feeny et Rogers, 2003 ; Park, 2009), d'autres définissent des indices composites construits à partir d'une combinaison d'indicateurs traditionnels et d'indicateurs modernes (Damanpour, 1991 ; Hollenstein, 1996 ; Fort et al., 2002 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Provan, 2008 ; Caliri et Ruiz, 2008).

Outre la quantité et la qualité des inputs de l'innovation d'une entreprise, l'organisation et la performance de leur processus de transformation (i.e. les throughputs de l'innovation) sont d'une importance déterminante dans la qualité des outputs de l'innovation (Coriat et Weinstein, 2002 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Vermeulen et al., 2003). L'intégration de ces éléments dans l'indice de l'innovation est donc censée améliorer la pertinence de sa mesure (Hertog et Brouwer, 2000 ; Vermeulen et al., 2003).

Les indices de l'innovation résultent en majorité d'études en coupe transversale (Fort et al., 2002 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003), intersectorielles (Hollenstein, 1996 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Provan, 2008) ou encore de projets régionaux (CIS¹⁵⁰)

¹⁵⁰ La CIS (*Community Innovation Survey*) ou enquête communautaire sur l'innovation, est une série d'enquêtes menée sur l'innovation dans les pays européens et basée sur une définition harmonisée (celle du manuel d'Oslo). Son objectif est de décrire le processus de l'innovation, mesurer son importance économique, évaluer ses effets et ses mécanismes (coopérations, moyens, freins, etc.) (INSEE).

ou internationaux (OCDE¹⁵¹). L'indexation de l'innovation au niveau de la firme (Carayannis et Provan, 2008) dans un pays particulier et un secteur particulier (Caliari et Ruiz, 2008) demeure une question relativement peu explorée (Yacoub, N., 2011).

Dans cette même lignée, l'indice que nous construisons afin de mesurer les capacités, les caractéristiques et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, repose sur les apports de la littérature économique en termes de définition des indicateurs à retenir. Il convient, toutefois, de l'adapter au contexte et aux caractéristiques de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Ainsi, cet indice regroupe des variables qui indiquent l'orientation des stratégies de constitution du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

5.1.2- Structure de l'indice de l'innovation

Le capital-savoir, nous le rappelons, entend l'accumulation, la combinaison et la systématisation d'un ensemble d'inputs de l'innovation (connaissance, savoirs, information scientifique et technique incorporées dans les individus et dans les équipements, etc.) dont l'exploitation est animée et facilitée par un ensemble de throughputs de l'innovation (routines, savoir-faire, organisation et management des flux d'information scientifique et technique intra-firme et ceux originaires de sources externes, etc.) en vue de les transformer en outputs de l'innovation (inventions ; nouveaux produits).

En référence à cette définition, l'indice de l'innovation retenu est donc la combinaison de l'ensemble des indicateurs suivants :

5.1.2.1- Des inputs de l'innovation

En référence à la littérature économique, trois variables sont retenues comme inputs de l'innovation.

1.1- Le capital humain (Hollenstein, 1996 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Arvanitis et Hollenstein, 2004 ; Carayannis et Provan, 2008 ; Caliari et Ruiz, 2008).

¹⁵¹ Les manuels de l'OCDE définissent les lignes de conduites pour l'élaboration d'enquêtes sur l'innovation (manuel d'Oslo) et la R&D (manuel de Frascati) dans plus de 50 pays développés et en développement (Manuel de Bogota) (OCDE).

Pour quantifier cette variable, nous lui attribuons un score qui repose à la fois sur un indicateur objectif (taux d'encadrement et les sessions et programmes de formation suivis) et sur un indicateur subjectif (appréciation apportée par la firme des compétences de ses ressources humaines en termes de créativité, de capacités d'apprentissage, de formation) (**Carayannis and Provance, 2008**) ;

- 1.2- Les dépenses de R&D : calculée en pourcentage du chiffre d'affaires cette variable indique sur les capacités financières du laboratoire et des efforts déployés dans l'investissement dans la R&D (**Hollensetin, 1996 ; Feeny et Rogers, 2001, Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Province, 2008**).
- 1.3- L'intensité technologique : c'est un indicateur qui désigne la sophistication technologique du système d'information, de production, de formation de la firme. Sa quantification repose sur une appréciation du laboratoire de la performance technique de ses équipements (**Hollenstein, 1996**).

5.1.2.2- Des throughputs de l'innovation

De même, trois variables sont retenues comme indicateurs des throughputs de l'innovation.

- 1.4- L'organisation de la R&D au sein du laboratoire : cette variable indique l'importance et la continuité de la R&D pour la firme et elle est mesurée par l'existence d'un département dédié à la R&D (**Hertog et Brouwer, 2000 ; Caliari et Ruiz, 2008**) ;
- 1.5- Les transferts de technologie intra-firme : ils indiquent la nature et l'intensité technologique des flux d'informations entre les différents départements de la firme et permettent de cerner les interactions entre les différents acteurs impliqués dans l'innovation au sein du laboratoire (**Hollenstein, 1996**).
- 1.6- Les transferts de technologie extérieurs à la firme : cet indicateur a pour objet de mesurer l'intensité technologique des ressources externes du laboratoire (**Arvanitis et Hollenstein, 2004**) et il est mesuré conjointement à travers d'abord, l'existence de contrats de coopérations de recherche et ensuite

l'appréciation apportée par le laboratoire en termes de l'intensité des transferts de technologies (formels et informels¹⁵²).

5.1.2.3- Des outputs de l'innovation

L'indicateur des outputs de l'innovation permet d'identifier à la fois les performances et les caractéristiques de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques étudiés. Il comprend deux variables.

- 1.7- L'innovation de produit : cette variable indique, dans un premier temps, si le laboratoire innove (i.e. si depuis sa création, le laboratoire a mis sur le marché au moins un nouveau médicament). Le cas échéant, elle tente de mesurer, dans un second temps, le degré de nouveauté (**Hollenstein, 1996 ; Carayannis et Provance, 2008**) et d'inventivité (**Hollenstein, 1996**) des innovations du laboratoire ;
- 1.8- Les statistiques de brevets : en dépit du faible nombre de brevets pharmaceutiques déposés par des résidents en Tunisie (*cf.* chapitre troisième), l'intégration de cette variable dans l'indice demeure cruciale (**Hollensetin, 1996 ; Feeny et Rogers, 2001 ; Hagedoorn et Cloudt, 2003 ; Carayannis et Province, 2008 ; Caliori et Ruiz, 2008**). Elle permet certes d'indiquer les performances de l'innovation du laboratoire. Mais, conjointement à la variable mesurant l'innovation de produit, elle permet de déterminer si et dans quelle mesure la brevetabilité constitue un moyen privilégié de protection de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

5.2.3-Construction de l'indice de l'innovation

La taille réduite de la population étudiée ne permet pas d'utiliser une analyse factorielle pour la construction de l'indice de l'innovation. Dans ces conditions, celui-ci consiste donc en la combinaison de l'ensemble des indicateurs précités dont la valeur varie dans un intervalle de « 0 » à « 23 » (Tableau 5.30).

¹⁵² Alors que les transferts de technologie via les licences, les partenariats de recherche, etc. sont en général concrétisés par des contrats officiels, ceux à travers l'imitation ou la mobilité du personnel ne peuvent être cernés. C'est à ce niveau qu'apparaît l'intérêt de la réponse apportée par les laboratoires en termes d'existence de tels transferts informels de technologie et, le cas échéant, l'appréciation de leur intensité.

Tableau 5.30 Les indicateurs composant l'indice de l'innovation

Indicateur	Variable	Mesure	Nature	Valeur	Codage
Input	Ressources humaines	1- Taux d'encadrement	Métrique	0-100	0 ; 1 ; 2
		2- Appréciation du laboratoire	Ordinale	1-5	0 ; 1 ; 2
	Dépenses en R&D	En pourcentage du chiffre d'affaires	Métrique	0-100	0 ; 1 ; 2
	Intensité technologique	Appréciation du laboratoire	Ordinale	1-5	0 ; 1 ; 2
Throughputs	Organisation de la R&D	Département R&D	Dichotomique	Oui ; Non	0 ; 1
	Transferts de technologie intra-laboratoire	Appréciation du laboratoire	Ordinale	1-5	0 ; 1 ; 2 ; 3
	Transferts de technologie extérieurs	1- Coopérations de recherche	Dichotomique	Oui ; Non	0 ; 1
		2- Appréciation du laboratoire	Ordinale	1-5	0 ; 1 ; 2
Outputs	Innovation de produit	1-Innovation de produit	Dichotomique	Oui ; Non	0 ; 1
		2-Nouveauté et inventivité de l'innovation	Ordinale	1-5	0 ; 1 ; 2 ; 3
	Statistiques de brevets	1-Nombre de brevets demandé	Métrique	≥ 0	0 ; 1 ; 2
		2-Nombre de brevets obtenus	Métrique	≥ 0	0 ; 1 ; 2
Total					[0 ; 23]

Afin d'approfondir l'analyse, l'indice de l'innovation est divisé en deux indices intermédiaires. Le premier, regroupant les inputs et les throughputs de l'innovation, mesure le « *potentiel d'innovation* » du laboratoire et il est calculé par la simple sommation non pondérée des indicateurs. Le deuxième indice intermédiaire, calculé par la sommation simple des indicateurs d'outputs de l'innovation, mesure les « *performances de l'innovation* » du laboratoire. L'indice final de l'innovation consiste en la simple sommation des valeurs de ces deux indices intermédiaires (**Carayannis et Provance, 2008**).

L'application de cet indice aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie impose d'abord l'analyse des variables précitées i.e. les capacités d'innovation endogène (ressources internes : humaines, financières, techniques, organisationnelles) et exogène (la nature, les canaux et l'intensité des transferts de technologie et dans quelle mesure ces transferts leurs sont profitables en termes d'incitation à l'innovation) de ces laboratoires.

Globalement, cette analyse consiste en l'étude des stratégies de constitution du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et d'évaluer dans quelle mesure elles sont orientées vers l'accumulation de la connaissance, des technologies, de l'information scientifique et technique en vue de l'innovation. Ainsi, alors que la deuxième section de ce chapitre (5.2) se propose d'évaluer les ressources internes de ces laboratoires, la troisième (5.3) porte sur une évaluation de leurs ressources externes.

Conjointement, les interprétations qui découlent de ces évaluations permettent de mesurer les capacités d'innovation endogène, les capacités d'absorption des technologies nouvelles et les performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Elles nous sont donc éclairantes dans l'identification, dans la quatrième section (5.4), de l'impact de la brevetabilité des médicaments sur leur incitation à l'innovation.

5.2- EVALUATION DES CAPACITES D'INNOVATION ENDOGENE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE

Les stratégies de formation du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques apparaissent dans la composition de leurs ressources internes et externes. L'intensité technologique des ressources internes indique si et dans quelle mesure le laboratoire accumule son capital-savoir en vue de l'investissement interne en R&D et en innovation i.e. ses capacités d'innovation endogène.

Celles-ci sont mesurées, dans un premier temps, par le poids et les compétences des ressources humaines employées dans la R&D (5.2.1) et par l'importance des investissements internes en R&D (en termes de volume et de sources de financement de la R&D) (5.2.2). Les ressources matérielles (techniques) et les matières premières ne sont pas moins importantes dans le processus de R&D et d'innovation (5.2.3). Disposer d'une base favorable (en termes de quantité et de qualité) de ces ressources est certes nécessaire pour la conduite du processus de l'innovation. Elle demeure, toutefois, insuffisante pour en garantir les résultats, dans la mesure où l'efficacité de la transformation de ces inputs en outputs de l'innovation dépend de l'efficacité de la structure organisationnelle de la R&D (5.2.4).

5.2.1-Les compétences humaines pharmaceutiques en Tunisie : une qualification mitigée

Les capacités d'innovation des ressources humaines dépendent du niveau (diplôme) et de la qualité (académique et pratique) de leur formation initiale ainsi que de leurs capacités d'apprentissage. Leur évaluation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, qui repose sur une analyse objective (basée sur les données sur le taux d'encadrement, la structure et le poids de l'emploi de R&D) (5.2.1.2) complétée par une analyse subjective (basée sur l'appréciation des laboratoires de leurs savoirs, savoir-

faire, capacités d'apprentissage, etc.) (5.2.1.1), révèle des résultats mitigés de leur qualification.

5.2.1.1- Analyse objective des ressources humaines

L'université est un lieu de formation et de transmission de la connaissance et du savoir et, à travers les stages d'exercice, d'acquisition d'une technicité dans un domaine particulier. Le niveau d'études est ainsi un premier indicateur de la qualification des ressources humaines. Au sein des entreprises, il est en général mesuré par le taux d'encadrement supérieur. Toutefois, il est important de différencier sa définition selon le secteur d'activité, notamment en termes d'intensité technologique.

En effet, l'interprétation d'un taux d'encadrement élevé (tel que défini comme la proportion des diplômés de l'enseignement supérieur dans l'effectif total de la firme), diffère selon qu'il s'agit d'un secteur faiblement intensif en technologie ou d'une industrie *science based*, telle que l'industrie pharmaceutique. Dans ce sens, la définition retenue du taux d'encadrement pour évaluer la qualification des ressources humaines dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie est : la proportion des diplômés de l'enseignement supérieur d'un cycle long¹⁵³.

L'accroissement du nombre de diplômés de l'enseignement supérieur en Tunisie et les privilèges fiscaux et financiers accordés par l'Etat tunisien en vue d'encourager le recrutement de cadres supérieurs (cf. chapitre troisième) se sont traduits par des taux d'encadrement élevés relativement dans les entreprises tunisiennes en général. Dans les laboratoires pharmaceutiques enquêtés, le taux d'encadrement moyen s'élève à environ 35%, avec un intervalle large qui oscille entre une valeur minimale de 15% et une valeur maximale de 65%¹⁵⁴. Les ressources humaines de 16 parmi les laboratoires enquêtés (soit 61,5%) présentent un taux d'encadrement supérieur à 26%.

Globalement, ce taux semble « modeste » pour une industrie *science based*, d'autant qu'il englobe, non seulement les cadres de R&D, mais également des cadres administratifs. Il est donc crucial d'analyser la structure des ressources humaines des

¹⁵³ Dans le système de l'enseignement supérieur en Tunisie, un cycle long correspond à deux cycles d'études et plus i.e. un minimum de 4 ans d'études.

¹⁵⁴ Cette valeur moyenne concerne 26 laboratoires seulement, étant donné une seule non-réponse.

laboratoires pharmaceutique en Tunisie en vue de déterminer le poids des cadres de R&D. Cette analyse indique l'importance qu'accordent les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie à l'accumulation des ressources humaines de R&D (Tableau 5.31).

Tableau 5.31 Répartition des ressources humaines dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie par fonction et par origine (2009)

Fonction	Nombre total	Part (en %)	Tunisiens (en %)
Pharmaciens industriels	152	2,56	98,67
Ingénieurs chimistes, biologistes,	223	4,58	99,10
Cadres médicaux de promotion (délégués)	634	13,02	99,68
Cadres <i>non médicaux</i> (ingénieurs de maintenance, gestionnaires, comptables, conseillers juridiques, etc.)	679	13,96	98,09
Techniciens chimistes, biologistes et techniciens de maintenance technique	455	9,35	100,00
Agents de fabrication	2467	50,7	100,00
Secrétariat, agents d'accueil, ...	259	5,32	100,00
Autres (agents d'entretien, de maintenance)	25	0,51	100,00
TOTAL	4867	100,00	99,61

Globalement, les pharmaciens industriels, les ingénieurs chimistes et les ingénieurs biologistes impliqués dans l'activité de R&D, représentent environ 7% de l'effectif total des laboratoires pharmaceutiques enquêtés et 22% du total des cadres supérieurs (médicaux et non médicaux). Cette part se révèle faible par comparaison avec les cadres médicaux de promotion (délégués médicaux ; pharmaciens, médecins), soit 13%. Sur ce

plan, les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie semblent mettre l'accent plus sur la valorisation du capital-savoir existant que sur l'accumulation du capital-savoir.

Toutefois, ces deux catégories de stratégies ne sont pas forcément opposées. En effet, l'objectif ultime de toute activité entrepreneuriale, est la réalisation et l'accroissement des profits. Ainsi, si les stratégies d'accumulation du capital-savoir visent la R&D et l'innovation, les stratégies de valorisation du capital-savoir leur sont complémentaires et nécessaires pour la promotion et la protection des résultats de la recherche et de l'innovation. En outre, étant encore dans les premières phases de croissance et de développement (de lancement pour certains laboratoires), les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie capitalisent sur la promotion de leurs produits en vue de l'accroissement de leurs parts de marché tant à l'échelle nationale qu'internationale.

Cette stratégie va de pair avec l'accroissement des capacités de production, ce qui justifie la part importante des agents de fabrication (50%) et, dans une moindre mesure, de celle des techniciens chimistes et biologistes et de maintenance technique (9,35%) dans la structure d'emploi des laboratoires enquêtés¹⁵⁵.

Sur un autre plan, l'enquête montre que les ressources humaines employées par l'industrie pharmaceutique locale sont en quasi-totalité tunisiennes (99,61%) : avec un taux de 100% pour la main d'œuvre relativement peu qualifiée (agents de fabrication, techniciens chimistes, techniciens biologistes, techniciens de maintenance, etc.) et celle non qualifiée (agents d'accueil, agents d'entretien, etc.), et de 95,54% pour les cadres supérieurs. La présence étrangère marginale dans la structure d'emploi des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie est remarquée dans les filiales étrangères et notamment au niveau des cadres d'administration (1,91%) et des pharmaciens industriels (1,33%).

Cette structure s'interprète dans deux visions possibles. La première suppose des compétences humaines locales assez qualifiées, d'où l'inutilité d'importer des compétences étrangères. La deuxième vision suppose que le recours à des compétences humaines locales s'explique, éventuellement, par la faible intensité technologique des

¹⁵⁵ Les agents de fabrication représentent la main d'œuvre responsable du conditionnement et de l'emballage des médicaments dont la production est effectuée par les techniciens chimistes et les techniciens biologistes et la conception et le développement par les cadres de R&D (pharmaciens industriels, ingénieurs chimistes, biologistes, etc.).

laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et donc leur faible intensité en capital humain hautement qualifié. Afin de lever cette ambiguïté, nous évaluons, dans un premier temps, la qualification des compétences humaines tunisiennes à travers l'appréciation des laboratoires pharmaceutiques mêmes.

5.2.1.2- Evaluation des compétences humaines tunisiennes : appréciation des laboratoires enquêtés

A ce niveau, il a été demandé aux responsables interviewés de donner leur appréciation de la qualité des ressources humaines impliquées dans la R&D sur une échelle de cinq niveaux, allant de « mauvais » à « excellent » et passant par « passable », « moyen » et « bon ». Une deuxième question leur est adressée afin de déterminer les critères en fonction desquels ils apportent leur évaluation. Les résultats révèlent un niveau de qualification bon pour 77,8% des laboratoires et excellent pour 14,8% (Tableau 5.32).

Tableau 5.32 Appréciation de la qualification des compétences humaines en Tunisie

Niveau de qualification	Mauvais	Passable	Moyen	Bon	Excellent
Répartition des réponses	0	1	5	17	4

Globalement, le niveau de qualification des ressources humaines employées dans l'industrie pharmaceutique en Tunisie est jugé passable pour un seul laboratoire (3,7%), moyen par 5 parmi les 27 laboratoires enquêtés (18,6%), bon par 21 (62,9%) et excellent par 4 (14,8%).

Une analyse de contenu des réponses à la question concernant les critères d'évaluation des compétences humaines, fait apparaître trois éléments : le niveau de formation initiale, les capacités d'apprentissage et d'assimilation et le potentiel d'adaptation et d'insertion dans la culture de l'entreprise (Tableau 5.33).

Tableau 5.33 Identification des critères d'appréciation des compétences humaines par les laboratoires pharmaceutique en Tunisie

	Fréquence d'apparition
Formation initiale	25
Capacités d'apprentissage et d'assimilation	19
Potentiel d'adaptation à la culture d'entreprise	14
Nombre total d'observations	27

25 laboratoires évoquent la formation initiale comme critère fondamental de la qualification des compétences humaines. Celle-ci est évaluée selon deux critères : le contenu académique et l'expérience pratique. Alors que le contenu académique est jugé satisfaisant par 25 laboratoires enquêtés, 21 évoquent l'insuffisance de l'expérience pratique assurée au sein de l'université comme lacune majeure des compétences humaines tunisiennes, et qui, selon eux, ne permet pas aux nouveaux diplômés d'acquérir la technicité suffisante pour intégrer le secteur industriel.

Par ailleurs, selon 6 autres laboratoires les lacunes en termes de l'expérience pratique est contrebalancée par des capacités élevées d'apprentissage, d'assimilation et d'absorption de nouvelles technologies. Dans ce contexte, les interviewés affirment qu'une période moyenne de deux à trois mois de formation au sein du laboratoire permet à des cadres de R&D « *fraîchement* » diplômés des universités tunisiennes, d'assimiler le contenu scientifique (conception) et de maîtriser les aspects techniques (développement) des médicaments.

Ces capacités d'apprentissage sont facilitées, d'une part, par des capacités élevées d'adaptation (à) et d'insertion dans la culture de l'entreprise (jugées de bon niveau par 14 laboratoires), d'autre part, par la polyvalence des connaissances linguistiques des ressources humaines tunisiennes. Cette variable, qui constitue un des aspects de la formation initiale, permet, selon les laboratoires enquêtés de faciliter la communication avec des partenaires étrangers de différentes nationalités et aussi l'accessibilité aux informations et détails divulgués dans les documents de brevets internationaux.

D'après cette analyse, il ressort que la qualification des compétences humaines en Tunisie se révèle paradoxale, qui afin d'être élucidé, requiert une analyse plus approfondie du rythme et de l'intensité technologique de l'activité de R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

5.2.2-Les ressources financières de R&D

Parmi les 27 laboratoires enquêtés, 22 laboratoires affirment effectuer des dépenses de R&D (Tableau 5.34). L'activité des 5 autres laboratoires se limite à la transposition industrielle de dossiers préparés par leurs maison-mères (filiales étrangères) ou par des bailleurs de licence (les laboratoires dont l'activité se limite à la production sous licence).

Tableau 5.34 Activité de R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Activité de R&D	Nb. cit.	Fréq.
non	5	19%
oui	22	81%
TOTAL OBS.	27	100%

Bien que la production sous-licence implique des coûts de fabrication des médicaments, ces coûts ne constituent pas des dépenses de R&D. Le développement de médicaments génériques implique, en effet, des tests *in vitro* relatifs au dosage, à la stabilité de la molécule, etc. Cependant, dans le cas de la production sous licence, ces tests sont effectués par le donneur d'ordre et les résultats sont fournis dans le dossier de licence.

Au sein des 22 laboratoires qui effectuent une activité de R&D, le volume des dépenses effectuées (5.2.2.2) ainsi que les sources de financement de la R&D (5.2.2.1) sont divergents.

5.2.2.1- Les sources de financement de la R&D des laboratoires enquêtés

L'activité de R&D est financée à partir de deux sources : internes et/ou externes. Alors que les sources internes se réfèrent au capital et au retour sur investissement, les sources externes se rapportent au financement auprès des institutions bancaires, des partenaires de recherche, des institutions publiques, des entreprises de capital-risque, etc. L'enquête montre que le financement de la R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie est principalement effectué par des sources internes i.e. il s'agit donc de l'autofinancement (Tableau 5.35).

Tableau 5.35 Les sources de financements de la R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Source de financement	Nombre d'observations
Internes	22
Externes	15
Institutions bancaires	3
Partenariats	7
Institutions publiques	15
Capital-risque	1

Parmi les ressources externes, nous observons une prééminence du financement public de la R&D pharmaceutique en Tunisie, concrétisé par les primes accordées aux laboratoires pharmaceutiques pour investir dans la recherche. Les partenariats constituent également une source de financement de la R&D pour 7 laboratoires.

En revanche, le recours à des entreprises bancaires ou à des sociétés de capital-risque demeurent moins répandu comme stratégie de financement de la R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Ceci s'explique par les exigences rigoureuses des institutions bancaires et des sociétés de capital-risque pour le financement des projets d'innovation dans le secteur pharmaceutique où tant les coûts que l'incertitude sont importants.

5.2.2.2- Evolution des ressources financières consacrées à la R&D

Malgré la multitude des sources de financement, les dépenses de R&D des laboratoires pharmaceutiques sont, en effet, relativement limitées, avec une moyenne d'environ 890.000 TND¹⁵⁶ (soit l'équivalent de 450.000€).

Pour 48% de ces laboratoires, les dépenses de R&D sont inférieures à 600.000 TND, alors que celles des 7 autres laboratoires varient entre 600.000 TND et 3.975.000 TND. Pourtant, un nombre important de laboratoires (18) affirment l'augmentation de leurs dépenses de R&D sur les cinq dernières années (Tableau 5.36).

Tableau 5.36 Evolution des dépenses de R&D pharmaceutiques

Evolution des dépenses de R & D	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	5	19%
a diminué	0	0%
est restée stable	4	15%
a augmenté	18	67%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 2,82 Ecart-type = 0,39

Ceci s'explique par la diversification de portefeuilles de produits de ces laboratoires (i.e. l'extension du développement vers d'autres médicaments génériques). En effet, les 4 laboratoires affirmant que leurs dépenses de R&D sont restées relativement stables¹⁵⁷ sur les cinq dernières années sont ceux qui ont gardé la même structure de portefeuilles de produits. En termes de chiffre d'affaires, les dépenses de R&D représentent une moyenne de 4,42%, avec un maximum de 15% (

¹⁵⁶ Cette valeur est considérée pour 20 laboratoires uniquement, dans la mesure où 2 parmi les 22 laboratoires qui effectuent une activité de R&D se sont abstenus de divulguer la valeur de leurs dépenses mobilisées à cet effet.

¹⁵⁷ Il s'agit d'une stabilité en volume i.e. hormis l'accroissement du coût de la R&D.

Tableau 5.37).

Tableau 5.37 Part des dépenses de R&D dans le chiffre d'affaires (en %)

Part R&D dans le CA	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	7	26%
Moins de 3	11	41%
De 3 à 5	0	0%
De 5 à 8	4	15%
De 8 à 10	1	4%
De 10 à 13	2	7%
De 13 à 15	0	0%
15 et plus	2	7%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 0,00, Maximum = 15,00

Somme = 88,40

Moyenne = 4,42 Ecart-t type = 4,80

Globalement, les dépenses de R&D en pourcentage de chiffre d'affaires sont concentrées en dessous de 3% (11 laboratoires, soit 41%). Seuls 4 laboratoires consacrent plus de 10% de leurs chiffres d'affaires à la R&D. Il en ressort que l'activité de R&D se limite à un nombre restreint de laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

En outre, pour la plupart de ces laboratoires, l'activité de R&D porte plus sur le *développement* que sur la *recherche*. Ceci d'autant plus que l'activité est limitée (ou axée sur) à la production de médicaments génériques (par opposition aux laboratoires qui optent pour une production mixte plus orientée vers les médicaments sous-licence).

En effet, la fabrication d'un générique s'effectue à travers l'un de deux moyens : i) le rachat de dossiers prêts auprès du producteur original du princeps et/ou auprès de sociétés spécialisées dans la commercialisation de ces dossiers et ii) l'accès à la molécule du princeps à travers les informations divulguées dans son brevet pour ensuite effectuer en interne les différentes étapes liées à son développement.

Bien qu'elle soit coûteuse, la première alternative est moins risquée et moins longue que la deuxième qui requiert des compétences humaines suffisamment avancées pour effectuer le développement du médicament. Le développement de génériques constitue

un processus de « *learning by doing* » qui permet, en effet, aux laboratoires d'améliorer leurs capacités d'apprentissage à travers l'exploration et l'accumulation de la connaissance.

5.2.3-Les ressources matérielles et techniques

L'accessibilité (physique et financière) aux ressources matérielles (matières premières, principes actifs, excipients, équipements, dispositifs de production, articles de conditionnement, réactifs, etc.) est en mesure de faciliter ou au contraire freiner l'activité de la R&D pharmaceutique. L'analyse de cette composante pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, montre leur forte dépendance vis-à-vis de l'étranger en matière d'approvisionnement en ressources matérielles intensives en technologie (les principes actifs et les équipements techniques sophistiqués) (Tableau 5.38).

Tableau 5.38 Approvisionnement en matières premières

Matières premières achetées en Tunisie	Nb. cit.	Fréq.
val = 0	27	100%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 0, Maximum = 0

Somme = 0

Moyenne = 0,00 Ecart-type = 0,00

L'approvisionnement en matières premières, qui s'effectue exclusivement auprès de fournisseurs étrangers, notamment européens, se révèle coûteux pour les laboratoires pharmaceutiques tunisiens.

Ces coûts se sont pourtant atténués avec l'émergence et le développement de l'industrie des principes actifs dans des pays émergents d'Asie (notamment l'Inde et la Chine), offrant des produits plus compétitifs (en termes de prix).

En revanche, les équipements sophistiqués, demeurent importés en majorité en provenance des pays développés soit directement soit à travers des concessionnaires installés en Tunisie (Tableau 5.39).

Tableau 5.39 Approvisionnement en équipements

Equipements achetés en Tunisie	Nb. cit.	Fréq.
val = 0	26	96%
val = 1	0	0%
val = 2	1	4%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 0, Maximum = 2
Somme = 2
Moyenne = 0,07 Ecart-type = 0,38

Par ailleurs, les dispositifs de production (éprouvettes, bandelettes, tubes d'essais, etc.) et les articles de conditionnement, sont plus accessibles sur le marché local, de par leur faible intensité en technologie. En effet, en moyenne, 40% des dispositifs de production et 70% des articles de conditionnement utilisés par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont achetés auprès de fabricants locaux (Tableau 5.40).

Tableau 5.40 Approvisionnement local en dispositifs de production et en article de conditionnement

Dispositifs de production achetés en TN	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 10	2	7%
De 10 à 20	3	11%
De 20 à 30	0	0%
De 30 à 40	5	19%
De 40 à 50	3	11%
De 50 à 60	8	30%
60 et plus	6	22%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 0, Maximum = 75
Somme = 1095
Moyenne = 40,56 Ecart-type = 20,95

Articles conditionnement achetés en TN	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 20	1	4%
De 20 à 30	0	0%
De 30 à 40	0	0%
De 40 à 50	1	4%
De 50 à 60	6	22%
De 60 à 70	1	4%
70 et plus	18	67%
TOTAL OBS.	27	100%

Minimum = 15, Maximum = 100
Somme = 1990
Moyenne = 73,70 Ecart-type = 22,26

La dépendance prononcée vis-à-vis de l'étranger des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie en matière d'approvisionnement en ressources matérielles intensives en technologies est une entrave à leur activité de production et de R&D. A la différence des équipements, qui représentent des inputs d'exploitation i.e. fixes, les principes actifs constituent des inputs variables qui varient en fonction du volume de production du laboratoire (réciproquement ils déterminent ce volume).

Les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie évoquent, en majorité (17 laboratoires), un ensemble d'entraves à l'approvisionnement en ressources matérielles auxquelles ils font souvent face et qui pénalisent leur activité de production et de R&D. Les 9 laboratoires comprennent les six filiales étrangères, la *Siphat* (laboratoire public) et les deux laboratoires tunisiens privés dont la production porte exclusivement sur des médicaments sous-licences. Pour les filiales étrangères et les producteurs sous-licence, l'absence d'obstacles à l'approvisionnement en principes actifs s'explique par le fait que celui-ci s'effectue à travers leurs maison-mères et leurs bailleurs de licences qui leur imposent le choix de fournisseurs de principes actifs.

Selon les laboratoires pharmaceutiques enquêtés, l'ensemble des entraves à l'approvisionnement en principes actifs s'articule principalement autour de leurs coûts (16 citations) et de leur indisponibilité (16 citations) (Tableau 5.41).

Tableau 5.41 Types d'entraves à l'approvisionnement

Types d'entraves à l'approvisionnement	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	10	37%
coût	16	59%
disponibilité	16	59%
autres	14	52%
TOTAL OBS.	27	

Une analyse de contenu des affirmations des laboratoires ayant répondu par « autres », révèle une troisième entrave, celle de la variation du taux de change. En effet, la dépréciation importante depuis les cinq dernières années du dinar tunisien par rapport à l'euro et au dollar américain (i.e. les monnaies de facturation des importations tunisiennes) accroissent le coût des principes actifs. Cette entrave orienterait davantage

les laboratoires pharmaceutiques tunisiens vers les fournisseurs asiatiques à prix plus compétitifs.

Toutefois, le marché asiatique des principes actifs présente l'inconvénient d'une forte volatilité en matière de respect des délais et de disponibilité de stock. En effet, en raison de la faiblesse des quantités commandées par les laboratoires pharmaceutiques tunisiens, les fournisseurs asiatiques privilégient l'approvisionnement des grandes firmes pharmaceutiques qui commandent des quantités largement supérieures. Ceci se répercute négativement sur les délais de livraison et se traduit par l'accroissement des coûts financiers et en termes de temps de ces approvisionnements.

A ces entraves d'ordre international, s'ajoutent des obstacles d'ordre national. Ceux-ci se réfèrent à la rigueur de la réglementation tunisienne en matière de contrôle de la qualité des approvisionnements étrangers et qui se traduit par des procédures de dédouanement aussi longues que compliquées. A travers ses institutions de veille et de contrôle (*cf.* chapitre troisième), le ministère de la santé publique de Tunisie désigne des équipes d'experts dans le secteur pharmaceutique dont la mission est d'effectuer des tests de conformité des lots de principes actifs importés aux normes de qualité exigées (DPM).

Si cette procédure a pour avantage de garantir la qualité, et donc la sécurité, des médicaments fabriqués en Tunisie, elle présente l'inconvénient de provoquer le rallongement de la durée des démarches de dédouanement, notamment avec un faible nombre d'experts par lot. Dans des situations d'encombrement, certains lots peuvent être périmés avant leur dédouanement ce qui se traduit par des pertes financières considérables pour le laboratoire importateur. Ces éléments ont une influence secondaire, mais non négligeable sur l'incitation (à) et sur l'avènement de l'activité de l'innovation.

5.2.4-L'organisation interne de l'innovation

L'organisation de la R&D au sein de la firme est une variable déterminante de la conduite et des résultats des investissements en innovation. Il s'agit, en effet, d'un *throughput* de l'innovation, à travers lequel s'organise et se produit le processus de

transformation des inputs de l'innovation en outputs de l'innovation (i.e. en produits nouveau).

Cette variable est analysée selon trois indicateurs : la fréquence de l'activité de R&D ; sa structuration (en interne et/ou en externe) et la fluidité et l'intensité des flux d'information scientifique et technique entre les différentes divisions du laboratoire i.e. les transferts de technologie intra-firme. Au niveau du premier indicateur, les résultats montrent que l'activité de R&D est permanente au sein de tous les 22 laboratoires qui affirment investir en R&D (Tableau 5.42).

Tableau 5.42 Continuité de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Continuité de l'activité de R&D1	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	5	19%
ponctuelle	0	0%
permanente	22	81%
TOTAL OBS.	27	100%

Par ailleurs, en distinguant le volet « recherche » de celui « développement » dans cette activité, il s'avère que 10 laboratoires seulement effectuent des investissements en recherche (outre les investissements en développement), tandis que pour les 12 autres laboratoires, il s'agit d'une activité exclusivement basée sur le développement de médicaments (Tableau 5.43)

Tableau 5.43 Etendue de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Etendue de la R&D Activité de R&D	Non réponse	R&D	Dévelop pement	TOTAL
non	4	0	0	4
oui	1	10	12	23
TOTAL	5	10	12	27

Au niveau du deuxième indicateur, il s'agit de déterminer si l'activité de R&D est structurée dans un département ou une unité indépendante. Ceci indique l'importance accordée par l'entreprise à l'activité de la R&D. Les réponses révèlent que tous les laboratoires pharmaceutiques enquêtés effectuent leurs investissements de R&D en interne (aucun laboratoire n'opte pour l'externalisation de cette activité).

En outre, au niveau interne, 19 parmi ces laboratoires structurent leur activité de R&D dans des divisions spécialisées (indépendantes), alors que pour les trois autres, cette activité est intégrée dans l'unité de production ou d'industrialisation (Tableau 5.44).

Tableau 5.44 Structuration de la R&D au sein des laboratoires pharmaceutique en Tunisie

Existence d'un département de R&D	Nb. cit.	Fréq.
oui	19	70%
non	8	30%
TOTAL OBS.	27	100%

Ces résultats montrent *a priori* que les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie accordent une importance à l'activité de R&D. Par ailleurs, si la structuration de la R&D dans une division indépendante indique, en quelques sortes, l'officialisation de l'investissement en innovation, il demeure que le facteur le plus important est celui de la fluidité et de l'intensité des flux d'information scientifique et technique entre la division de R&D et les autres divisions de la firme. La pertinence de ces flux est subordonnée, dans une grande mesure, à la qualité (efficacité et modernité) du système d'information de la firme.

Ainsi, au niveau du troisième indicateur, l'enquête montre que tous des laboratoires pharmaceutiques étudiés disposent d'un système d'information basé sur les nouvelles technologies de l'information et de la communication. Dans ce sens, les différents départements de ces laboratoires sont équipés d'outils informatiques (ordinateurs) et de télécommunication (télécopieurs, internet, intranet, etc.) modernes et leur utilisation est généralisée au sein du personnel (aux différents niveaux).

Ce système est en mesure de faciliter la communication et l'interaction entre les différents départements du laboratoire. En étudiant l'intensité technologique des flux d'information les reliant, il s'avère, par contre, que seuls 54% des laboratoires (soit un nombre de 12) estiment que ces flux portent sur des informations scientifiques et techniques (*e.g.* résolution de problèmes techniques particuliers, évaluation des résultats de la R&D par les responsables de la division d'industrialisation, etc.) à l'addition des informations routinières liées aux démarches administratives et commerciales (telles que les factures, les autorisations de lancement des opérations de production, etc.).

Outre les flux d'informations intra-firme, la recherche des opportunités et ressources externes représente, en effet, une source d'enrichissement des ressources internes constituant le capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques et un moyen de réduire tant les coûts que les risques inhérents à la R&D. Ces partenariats de recherche se traduisent en général par une diffusion de la connaissance, des savoirs, des informations, du savoir-faire. Pour en bénéficier de nombreux facteurs interfèrent, notamment les capacités d'absorption des technologies nouvelles et sophistiquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (**Helpman, 1993 ; Branstetter et al., 2003**) et l'aversion au risque et le degré de centralisation de la technologie au sein des entreprises émettrices.

5.3- LES CAPACITES D'INNOVATION EXOGENES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN TUNISIE : INTENSITE DES TRANSFERTS DE TECHNOLOGIE ET CAPACITES D'ABSORPTION

Pour pouvoir évaluer l'intensité des transferts de technologie vers les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, il convient *a priori* de se référer aux modes « officiels » de transferts i.e. ceux concrétisés par des contrats de coopération de recherche entre l'entité émettrice et les laboratoires pharmaceutique étudiés (5.3.1).

En revanche, les coopérations ne sont pas l'unique mode de transferts de technologie. Ceux-ci s'effectuent, en effet, à travers différents modes (*cf.* chapitre deuxième). Ils sont difficilement perceptibles et quantifiables à travers certains canaux, comme l'imitation (5.3.2) ou l'IDE (5.3.3). Mais, sur la base de certains éléments indicateurs, l'enquête permet d'évaluer leur intensité et de déterminer, à travers l'analyse de leur capacités d'absorption, dans quelle mesure les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie peuvent en bénéficier (5.3.4).

5.3.1-Coopérations et transferts de technologies vers les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Les coopérations entre laboratoires pharmaceutiques ne résultent pas automatiquement en des transferts de technologie. En effet, leur avènement et leur intensité sont tributaires de l'objectif visé de ces coopérations. Alors que certaines s'inscrivent dans une optique d'accumulation du capital-savoir, via le partage et l'échange de la connaissance, et donc l'exploration de nouvelles technologies (5.3.1.2), d'autres s'inscrivent plutôt dans une optique d'exploitation du capital-savoir existant et traduisent des partenariats industriels (5.3.1.1).

5.3.1.1- Coopérations industrielles et transferts de technologie

Aux premières phases de son développement, l'industrie pharmaceutique tunisienne a largement profité des accords de licence signés auprès des firmes pharmaceutiques étrangères pour la fabrication de médicaments. Etant donné que la brevetabilité des médicaments n'était pas encore reconnue en Tunisie à cette époque, il ne s'agit pas de licences de brevet. Ce sont des accords qui profitent aux deux parties contractantes.

D'une part, ne disposant pas de l'expérience nécessaire pour pouvoir développer des médicaments génériques (i.e. un investissement autonome), les premiers laboratoires pharmaceutiques tunisiens ont pu acquérir le savoir-faire, l'expérience, la technologie, etc. nécessaires, via la production sous licence.

D'autre part, si ces coopérations industrielles se sont associées à des transferts de technologie vers les laboratoires pharmaceutiques tunisiens, leur permettant de développer leurs capacités de production intrinsèques, elles ont été aussi profitables aux partenaires étrangers en termes d'accessibilité au marché pharmaceutique tunisien. Il s'agit tant d'une accessibilité physique (contournement de la loi de corrélation mis en place depuis le début des années 1990) que financière i.e. entrer sur le marché local avec des prix plus compétitifs (étant donné que les producteurs locaux bénéficient d'avantages fiscaux et financiers et de marges plus importantes par rapport aux importations, cf. chapitre troisième).

Actuellement (après la reconnaissance de la brevetabilité des médicaments en Tunisie), la fabrication sous licence est une stratégie encore courante dans l'industrie pharmaceutique tunisienne. Elle se traduit tant par des transferts de technologie que par des apports de fonds (participation dans le capital). Elles permettent également aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie de diversifier leurs portefeuilles de produits et d'étendre leur gamme vers des molécules nouvelles (princeps innovants) brevetées i.e. non généricables avant l'expiration de leurs brevets. Ainsi, alors que certaines de ces licences sont des licences de brevet et répondent donc à des objectifs d'accumulation du capital-savoir, d'autres répondent toujours à des objectifs de valorisation du capital-savoir existant.

5.3.1.1.1- Laboratoires à capital mixte

Sur les 27 laboratoires pharmaceutiques enquêtés, il se révèle que 2 filiales étrangères (*Pierre-Fabre* et *Pfizer*) et 4 laboratoires tunisiens (*Ibn Al Baytar*, *Saiph*, *Pharmaghreb*, *Opalia pharma*) ont une participation dans le capital. L'analyse de la nationalité d'origine et du statut des partenaires de ces laboratoires montre que : i) la *Siphat* (seule firme pharmaceutique publique tunisienne) détient respectivement 30% et 35% du capital de *Pfizer* et de *Pierre-Fabre* ; ii) la participation dans le capital des quatre laboratoires tunisiens provient de partenaires étrangers privés et un seul tunisien public (tableau 5.45).

Tableau 5.45 Nationalités et statuts des participants dans le capital des laboratoires pharmaceutiques tunisiens

Natioanlité labos partenaires ds capital	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	17	81%
tunisiens	1	5%
étrangers	4	19%
TOTAL OBS.	21	

Statut des labo partenaires ds capital	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	17	81%
publics	1	5%
privés	4	19%
TOTAL OBS.	21	

La différence avec la répartition de référence est très significative. $\chi^2 = 19,73$, $ddl = 3$, $1-p = 99,98\%$.

Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (2 au maximum).

Ce tableau est construit sur la strate de population 'Laboratoires tunisiens' contenant 21 observations et définie par le filtrage suivant : Appartenance à un groupe étranger = "non"

Les partenaires privés étrangers sont des laboratoires pharmaceutiques jordaniens et des fonds d'investissements privés arabes (en particulier jordaniens et libyens). Tandis que le seul partenaire tunisien public est la *Siphat* et qui détient environ 17% du capital des

laboratoires *Saiph*. La participation de la *Siphat* dans le capital de laboratoires pharmaceutiques privés, tant locaux qu'étrangers, confirme une intervention toujours prononcée de l'Etat dans le secteur pharmaceutique tunisien malgré sa libéralisation.

Si ces partenariats ne sont pas associés automatiquement à des transferts de technologie, ils permettent de rapprocher les laboratoires tunisiens de leurs partenaires étrangers et donc de faciliter la mise en place de coopérations industrielles (licence) et/ou éventuellement de projets de recherche communs.

5.3.1.1.2- *Coopérations industrielles et transferts de technologies*

Les coopérations industrielles, sous forme de contrats de licence, figurent parmi les stratégies de développement de 18 laboratoires étudiés (Tableau 5.46), dont les 6 filiales étrangères. Les génériques de *Winthrop Pharma* Tunisie issus des princeps des laboratoires *Sanofi-Aventis* (auxquels elle se rattache), sont fabriqués par des contrats de licence conclus avec la maison-mère. Ceci permet d'accélérer et de réduire les coûts du processus de production.

Tableau 5.46 Contrats de licence conclus par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Conclusion de contrat licences	Nb. cit.	Fréq.
oui	18	67%
non	9	33%
TOTAL OBS.	27	100%

Par ailleurs, selon les laboratoires enquêtés, ces contrats de licence sont associés à des transferts faiblement intensifs en technologie, dans la mesure où ils se limitent à la suggestion de méthodes de production plus efficaces (52%), à la participation à des manifestations scientifiques organisés par les bailleurs de licence (37%), à l'octroi d'équipements et de moyens techniques de production plus efficaces et plus sophistiqués (30%) et enfin à la formation des ressources humaines (26%) (tableau 5.47).

Tableau 5.47 Nature de connaissance et technologies transférées via les licences conclues par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Formation à distance via licence	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	11	41%
oui	7	26%
non	9	33%
TOTAL OBS.	27	100%

Particip colloq & manif scfq via licence	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	11	41%
oui	10	37%
non	6	22%
TOTAL OBS.	27	100%

Méthodes plus efficaces via licences	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	11	41%
oui	14	52%
non	2	7%
TOTAL OBS.	27	100%

Eqpt & moyen prod +efficace via licence	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	11	41%
oui	8	30%
non	8	30%
TOTAL OBS.	27	100%

Si ces transferts ont profité aux laboratoires pharmaceutiques tunisiens dans leurs premières phases de développement, actuellement, avec le développement des capacités de production et des compétences de ces laboratoires, ils ne s'avèrent plus aussi important. A ce stade de la croissance de l'industrie pharmaceutique tunisienne, ce sont des coopérations de recherche qui sont susceptibles d'améliorer l'accessibilité (aux) et la maîtrise des nouvelles technologies sophistiquées par les laboratoires locaux (*Dr. Chouaieb – Laboratoires Unimed*).

5.3.1.2-Concentration des coopérations de R&D dans le domaine des biotechnologies

Tous les laboratoires enquêtés affirment entretenir des coopérations avec les institutions d'éducation et de formation (universités, laboratoires de recherche académique, etc.). En revanche, celles-ci consistent principalement en l'encadrement professionnel des projets de fin d'études et de projets de recherche (mémoire de master, thèses de doctorat) d'étudiants en pharmacie et en écoles d'ingénieurs. Il en est de même pour les coopérations avec les organismes publics et qui demeurent le plus souvent d'ordre technique.

A titre d'exemple, face à des problèmes techniques (stabilité des molécules, réactions imprévues de certains excipients), les laboratoires enquêtés ont recours au CTC ou à d'autres laboratoires concurrents « *pour effectuer des analyses et tests chimiques que nous ne sommes pas capables de mener au sein du laboratoire faute de temps, de moyens technique, humains, financiers, etc.* ».

Pour d'autres, ces coopérations peuvent porter sur des journées d'études organisées en collaboration avec d'autres laboratoires ou institutions de recherche ou étatique (ministère de l'agriculture) portant sur des pathologies d'actualité et les nouveautés thérapeutiques.

Par ailleurs, parmi les 27 laboratoires pharmaceutiques enquêtés, 10 seulement affirment entretenir des coopérations de R&D avec d'autres laboratoires pharmaceutiques (tableau 5.48).

Tableau 5.48 Coopérations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Coopération R&D avec autres labo pharma	Nb. cit.	Fréq.
oui	10	37%
non	17	63%
TOTAL OBS.	27	100%

Globalement, les coopérations entre les industriels pharmaceutiques et les organismes publics et privés de recherche, apparaissent notamment avec *l'Institut Pasteur de Tunisie*, le Biotechpôle de *Sidi Thabet*, l'Institut National de Recherche et d'Analyse Physico-Chimique (INRAP) et via l'Ecole Nationale Vétérinaire de *Sidi Thabet* (cité par *Ceva-Interchem*), le CTC - Centre Technique de la Chimie-, située dans le biotechpôle). D'autres sont étrangers, en particuliers arabes (*Pharmaceutical Research Unit*) et américains (*Americans for Medical Advancement*) (tableau 5.49).

Tableau 5.49 Nationalité des coopérants avec des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Nationalité des coopérants	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	5	19%
tunisiens	11	41%
étrangers	16	59%
TOTAL OBS.	27	

Globalement, les interactions entre les laboratoires pharmaceutiques et les différentes structures y afférentes seraient plus fructueuses en cas d'une proximité géographique, favorisant une proximité organisationnelle et de recherche. Pour les laboratoires enquêtés la distance géographique les séparant les uns des autres limite en effet les possibilités de coopération. Le fait qu'ils soient implantés dans des compartiments de la *Siphat*, explique que *Pfizer* et *Pierre-Fabre* envisagent de coopérer ensemble et avec la *Siphat* dans le domaine de la recherche sur les classes thérapeutiques, répondant aux besoins spécifiques des marchés tunisien et étrangers. *Pierre-Fabre* compte par exemple orienter cette coopération vers le développement de nouvelles spécialités, comme les traitements de la Malaria qui seront destinés à l'Afrique Sub-saharienne.

C'est selon cette même logique qu'apparaît l'importance des technopôles au niveau du partage des coûts, mais surtout d'informations, de connaissances, de savoir-faire, etc. Si pour les laboratoires enquêtés, le technopôle de *Sidi Thabet* ne constitue pas un facteur d'attractivité ni pour les nationaux ni pour les filiales étrangères, tous affirment qu'il le serait pour d'autres investissements pharmaceutiques renforçant ou entamant des recherches en biotechnologies. Leur implantation serait déterminée par une

combinaison attrayante d'avantages en termes de faibles coûts de production et en termes de possibilités de coopération avec des laboratoires pharmaceutiques locaux et des organismes de recherche publics et privés.

Le responsable de *Pfizer* cite l'exemple de *Biomena*, l'entreprise de biotechnologie pharmaceutique résultant d'une coopération tuniso-canadienne et en cours d'installation dans le technopôle de *Sidi Thabet* : « grâce à ce technopôle d'une part et à l'image positive d'une jeune industrie pharmaceutique locale prometteuse, d'autre part, des prémices d'attraction des IDE de recherche et d'innovation commencent à s'affirmer en Tunisie ». Pour que ceci se produise, le développement de compétences humaines qualifiées est aussi primordial.

Contrairement au mouvement récemment généralisé de concentration de l'industrie pharmaceutique mondiale, les coopérations entre laboratoires pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies demeurent très limitées en Tunisie. D'après le tableau ci-dessous (tableau 5.50), nous constatons effectivement que seulement deux laboratoires ont des coopérations de R&D avec des entreprises de biotechnologies, à savoir, les laboratoires *Medicef* (sis à proximité du biotechpôle de *Sidi Thabet*) et les laboratoires *Médis*.

Tableau 5.50 Coopérations entre laboratoires pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies en Tunisie

Rapproch avec labo pharma & eps biotech	Nb. cit.	Fréq.
oui	2	7%
non	25	93%
TOTAL OBS.	27	100%

La nature et l'intensité de ces coopérations demeurent, par contre, difficiles à cerner autre que par l'appréciation du laboratoire même. Il en est de même pour la mesure sur la base d'indicateurs objectifs des transferts de technologie via l'imitation ou ceux issus des IDE.

5.3.2-Transferts de technologies via l'imitation dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

L'imitation est un moyen informel de transferts de technologie qui a profité à de nombreux pays, tels que le Japon ou la Corée du Sud. Pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, l'évolution de la constitution de leurs portefeuilles de produits montre le poids important de la production sous licence dans les premières années suivant leur création (tableau 5.51).

Tableau 5.51 Evolution de la composition moyenne du portefeuille de médicaments des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie¹⁵⁸ (en %)

Production	1999	2005	2009
Sous licence	60%	50%	49%
Médicaments propres	40%	50%	51%
Princeps	59%	40%	21%
Génériques	41%	60%	79%
<i>Génériques d'extension</i>	30%	55%	10%
<i>Génériques d'expiration</i>	70%	45%	90%

En 1999, la production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie est composée à raison de 60% de médicaments sous licence contre 40% de médicaments propres. Ces derniers désignent les médicaments dont la conception et le développement sont effectués de façon autonome au sein du laboratoire (générique) ou de sa maison-mère (princeps fabriqués par les filiales étrangères en Tunisie).

L'analyse de l'évolution de cette composition sur les dix dernières années montre un changement de la répartition en faveur des médicaments propres ayant représenté une part de 50% en 2005 et 51% en 2009. Cette augmentation s'explique par l'accroissement de la production des médicaments génériques ayant représenté 79% des

¹⁵⁸ Ces chiffres sont collectés uniquement auprès des laboratoires pharmaceutiques en production depuis 1999.

médicaments propres en 2009 contre 41% en 1999. En revanche, nous observons un ralentissement de la croissance des médicaments propres entre 2005 et 2009 (passant de 50% à 51%). Ce ralentissement s'explique par l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments en Tunisie et l'essor des licences de brevet qui s'en est suivi (fabrication de médicaments non génériques).

D'un autre côté, le tableau ci-dessus montre que les génériques d'expiration sont majoritaires dans la production des médicaments génériques en Tunisie. Bien que leur part ait diminué entre 1999 (70%) et 2005 (45%), elle a augmenté depuis 2006 pour constituer la quasi-totalité des génériques fabriqués en Tunisie (90%). Cette évolution s'explique tant par des facteurs industriels liés à la demande (classes thérapeutiques demandées sur le marché local) et aux capacités intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques tunisiens que par des facteurs légaux ; la brevetabilité des médicaments et la restriction des molécules génériques à celles dont le brevet a expiré.

En effet, la fabrication des génériques d'expiration, issus des molécules dont les brevets ont expirés (après 20 ans), est plus accessible aux laboratoires pharmaceutiques tunisiens à capacités d'imitation, jusqu'à récemment, encore émergentes, du fait de la diffusion et de l'ancienneté relative de la technologie qui y est incorporée. *A contrario*, les molécules qui ne sont pas encore tombées dans le domaine public sont intensives en technologie encore nouvelle et peu explorée et donc moins accessibles aux imitateurs.

5.3.2.1- La mobilité du personnel et transferts de technologies dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

La mobilité du personnel est considérée comme un canal de transferts de technologies, de connaissances, de savoirs et de savoir-faire. Au début de sa création, l'industrie pharmaceutique tunisienne était fortement dépendante des investisseurs étrangers. Les ressources humaines tunisiennes employées au sein des laboratoires étrangers en Tunisie et à l'étranger ont pu acquérir une connaissance scientifique et technique, des savoirs, un savoir-faire qui leur a permis d'assurer une autonomie en matière de développement de médicaments.

Alors que ces ressources humaines ont pu, en partie, intégrer des laboratoires pharmaceutiques tunisiens en quête de compétences humaines formées (en leur accordant des avantages financiers attractifs), d'autres, ayant bénéficié d'une expérience technique et managériale plus importante et réussi à accéder au financement nécessaire, ont créé leurs propres unités indépendantes.

5.3.2.2- Rétro-synthèse et transferts de technologies dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

La rétro-synthèse désigne le processus inverse de la synthèse de molécules chimiques. Les laboratoires pharmaceutiques imitateurs décomposent la formule finale de la molécule princeps jusqu'à l'état élémentaire des composantes chimiques qui la constituent, ce qui leur permet d'identifier la composition et la méthode de synthèse de la molécule qui devient facilement reproductible. Ce moyen a largement contribué au développement des compétences et des capacités d'imitation et de production des laboratoires pharmaceutiques locaux avant l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments.

La rétro-synthèse des molécules princeps par les laboratoires pharmaceutiques tunisiens se produit, dans une grande mesure, à travers les importations, mais aussi à travers les licences. En effet, les médicaments fabriqués sous licence par des laboratoires pharmaceutiques tunisiens et commercialisés sur le marché local, peuvent être rétro-synthétisés par d'autres laboratoires tunisiens opérant sur le marché.

Le processus de rétro-synthèse se produit aussi à travers les médicaments princeps fabriqués par les filiales étrangères en Tunisie et commercialisés sur le marché local. En outre, les IDE génèrent des effets de démonstration (« *demonstration effect* »), d'autant plus qu'il s'agit d'une industrie à fortes externalités technologiques positives telle que l'industrie pharmaceutique. Dans ce sens, une technologie incorporée dans une molécule est plus facilement assimilée et donc reproductible par les laboratoires pharmaceutiques tunisiens lorsqu'elle est fabriquée localement que lorsqu'elle est commercialisée sur le marché sous forme de produit fini.

Les externalités positives générées par la fabrication locale (des filiales étrangères) permettent de fournir non seulement des informations sur la molécule, mais aussi sur le processus de son développement. Ce processus se traduit par une technologie qui s'incorpore dans les ressources humaines à travers lesquelles il est mené. Il s'agit ainsi d'un transfert sous forme d'incarnation de la connaissance et de la technologie dans le personnel impliqué.

Cette idée est liée avec celle de la mobilité du personnel en provenance des filiales étrangères pour expliquer les transferts de technologie dont bénéficient les laboratoires pharmaceutiques tunisiens et qui ont pour effet de réduire les coûts de reproduction des molécules princeps et constituent donc une incitation à l'imitation. Le développement des capacités d'imitation des laboratoires pharmaceutiques tunisiens (via la rétro-synthèse), jusqu'aux cinq dernières années, s'est traduit par l'essor des médicaments génériques, en particulier d'extension (i.e. dont le brevet n'est pas reconnu en Tunisie).

Alors que les transferts de technologie via l'imitation apparaissent difficiles à cerner, dans la mesure où ils constituent des moyens informels, ceux qui ont lieu à travers l'IDE semblent plus perceptibles, à moins qu'ils soient matérialisés par des contrats de licence, de recherche, de formation, etc. Afin d'évaluer l'intensité de ces transferts vers les laboratoires pharmaceutiques tunisiens et de voir dans quelle mesure ils en bénéficient, il convient d'analyser l'intensité technologique des filiales pharmaceutiques étrangères installées en Tunisie et d'identifier la nature de leurs interactions avec les laboratoires pharmaceutiques locaux.

5.3.3-Transferts de technologies via l'IDE pharmaceutique en Tunisie

Au-delà des externalités positives inhérentes à l'IDE pharmaceutique en Tunisie, les transferts de technologie en provenance des filiales étrangères est aussi perceptible à travers les coopérations et les partenariats de recherche entrepris avec les laboratoires pharmaceutiques tunisiens (5.3.3.1). En revanche, la nature et l'intensité de ces transferts dépendent largement de l'intensité technologique des IDE pharmaceutiques en Tunisie qui dépend, à son tour, des déterminants du choix de la Tunisie comme pays de localisation (5.3.3.2).

5.3.3.1- Interactions entre les filiales étrangères et les laboratoires pharmaceutiques tunisiens

Analyser les contrats de recherche, les partenariats, contrats de recherche avec les maison-mères et autres institutions de recherche en Tunisie (tableaux 5.52)

Tableau 5.52 Coopérations entre les filiales étrangères, laboratoires pharmaceutiques et organismes publics et privés tunisiens¹⁵⁹

Filiales étrangère	Coopérants	Nom du coopérant	Objet de la coopération
**	Laboratoires pharmaceutiques	**	<ul style="list-style-type: none"> - Octroi de licences - Sous-traitance
	Universités et organismes de recherche	**	<ul style="list-style-type: none"> - Dynamisation e la recherche médicale en Tunisie à travers l'octroi de prix de recherche dans des domaines particuliers à des chercheurs tunisiens ; - Journées d'études et conférences sur des thèmes d'actualité (pathologies, urgences sanitaires, nouveaux traitements, nouvelles découvertes génétiques, etc.)
	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification

¹⁵⁹ Pour des raisons de confidentialité, certaines données de ce tableau ont été masquées.

**	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification
**	Laboratoires pharmaceutiques	**	<ul style="list-style-type: none"> - Octroi de licences - Sous-traitance - Investissements communs dans le développement de nouveaux produits - Résolution de problèmes techniques associés au développement de nouveaux médicaments.
	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification
**	Laboratoires pharmaceutiques	**	<ul style="list-style-type: none"> - Octroi de licences ; - Sous-traitance ; - Investissements communs dans le développement de nouveaux produits
	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification

**	Laboratoires pharmaceutiques	**	<ul style="list-style-type: none"> - Octroi de licences ; - sous-traitance - résolution de problèmes techniques ponctuels.
**	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification
**	Organismes administratifs et de contrôle	**	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle, - AMM - Pharmacovigilance - Certification

L'analyse des interactions entre les filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie et les organismes tunisiens montre qu'elles se limitent à des procédures administratives routinières, comme les contrôles effectués par le LNCM, les procédures de certification par l'INNORPI, l'octroi d'AMM. Tandis que les interactions avec les laboratoires pharmaceutiques tunisiens sont principalement axées sur des coopérations industrielles i.e. octroi de licences, sous-traitance et, dans certains cas, résolution de problèmes techniques ponctuels (e.g. problèmes inhérents à la stabilité chimique d'une molécule).

Pour la majorité des filiales, les interactions avec les universités se rapportent à l'encadrement de projets de fins d'études des étudiants en pharmacie et en sciences chimiques. Seule *Sanofi-Aventis* avance entretenir des coopérations de recherche avec les universités tunisiennes, sous forme de journées d'études médicales avec les facultés de médecine et la faculté de pharmacie de Monastir. L'objet de ces journées est de promouvoir la recherche dans le domaine médical, en particulier sur des thèmes d'actualité i.e. portant sur une urgence sanitaire (e.g. l'épidémie de la grippe aviaire, la grippe porcine) ou sur d'importantes découvertes thérapeutiques ou génétiques.

Globalement, les coopérations entre les filiales pharmaceutiques étrangères et les laboratoires tunisiens se révèlent faiblement tournées vers la recherche et l'accumulation du capital-savoir. Les transferts de technologies en provenance de ces filiales semblent, en effet, élémentaires en ce sens qu'ils sont peu intensifs en connaissance nouvelle. Si ces transferts ont été profitables pour les laboratoires pharmaceutiques tunisiens au début du développement de l'industrie locale (en raison de leurs faibles capacités d'imitation), actuellement ils sont insuffisants pour promouvoir l'accès à des nouvelles technologies de pointe dans le domaine pharmaceutiques et donc de propulser l'innovation locale.

La faible intensité technologique de ces transferts s'explique-t-elle par la faible intensité technologique des filiales étrangères installées en Tunisie ? Et/ou par les faibles capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques tunisiens ?

5.3.3.2- Intensité technologique des IDE pharmaceutiques en Tunisie

Théoriquement, l'IDE est censé s'associer à l'apport d'un alliage de savoirs, savoir-faire, connaissance, équipements sophistiqués au pays d'accueil. En réalité, ceci n'est, toutefois, pas toujours le cas. En effet, les transferts de technologie associé à l'IDE est tributaire, d'une part, de l'intensité technologique de son activité (5.3.3.2.1), d'autre part, des déterminants de la multinationalisation de la firme (i.e. les facteurs qui expliquent sa décision d'établir une filiale à l'étranger) ainsi que des déterminants du choix du pays d'implantation (5.3.3.2.2).

5.3.3.2.1- Intensité technologique des filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie

Tout comme pour l'ensemble des laboratoires enquêtés, l'évaluation de l'intensité technologique des filiales pharmaceutiques étrangères repose sur trois variables : les ressources humaines (dans quelle mesure elles sont accumulées en vue de la R&D), les investissements en R&D (mesurés par les dépenses de R&D et par l'organisation de la R&D dans un département indépendant), et la sophistication technique des équipements utilisés dans le processus de production.

Au niveau des ressources humaines, leur structure au sein des filiales étrangères montre un accent mis sur la promotion plutôt que sur la recherche (tableau 5.53).

Tableau 5.53 Structure de l'emploi dans les laboratoires pharmaceutiques étrangers en Tunisie

Fonction	Nombre total	Part (en %)
Cadre médicaux de fabrication (R&D)	79	10,28
Cadres médicaux de promotion (délégués)	182	23,7
Cadres <i>non médicaux</i> (ingénieurs de maintenance, gestionnaires, comptables, conseillers juridiques, etc.)	153	19,9
Techniciens chimistes, biologistes et techniciens de maintenance technique	123	16,04
Agents de fabrication	200	26,06
Secrétariat, agents d'accueil, ...	17	2,22
Autres (agents d'entretien, de maintenance)	14	1,82
TOTAL	768	100,00

En effet, les cadres médicaux (pharmaciens industriels, ingénieurs chimistes, biologistes) de développement ne représentent que 10,28% des ressources humaines employées par les filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie, tandis que les cadres médicaux de promotion représentent 23,7%. Ceci dénote *a priori* de la domination d'une stratégie « *market seeking* » plutôt que d'« *innovation seeking* » des IDE pharmaceutiques en Tunisie.

Pourtant, hormis BMS-UPSA, toutes ces filiales estiment élevée leur intensité technologique, en termes de sophistication des matériels et équipements techniques utilisés dans la fabrication des médicaments, de système d'information et de communication interne et externe. Si ces nouvelles technologies sont importées de l'étranger pour conformer les sites de production locaux aux normes imposés par les maisons-mères, la faible concentration des ressources humaines sur la R&D révèle qu'il ne s'agit pas pour autant de technologies utilisées pour l'exploration et l'accumulation de la connaissance.

Cette conclusion est confirmée par l'analyse des investissements en R&D de ces filiales. En termes de dépenses, la R&D représente entre 1 et 5% du chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques étrangers en Tunisie. A titre d'exemple, pour *Pfizer* cette valeur s'élève à 1% de son chiffre d'affaires. Comparées avec 15% consacrés par le groupe *Pfizer Holding* à l'échelle mondiale, les dépenses de R&D de la filiale en Tunisie se révèlent marginales. En outre, pour la majorité de ces filiales étrangères en Tunisie, l'activité de R&D porte plus sur le développement que sur la recherche (production des principes issus des maisons-mère). Ceci explique qu'une seule filiale, *Sanofi-Aventis*, organise l'activité de R&D dans une unité indépendante.

En outre, l'analyse des médicaments fabriqués par les filiales étrangères en Tunisie montre qu'il s'agit de produits faiblement intensifs en technologies nouvelles. En effet, leur production se concentre principalement sur les classes thérapeutiques les plus demandées par le marché tunisien, tels que les anti-inflammatoires, les traitements de l'appareil digestif, les antihypertenseurs, etc. Alors que les médicaments fabriqués au sein des filiales sont peu innovants¹⁶⁰, la commercialisation des nouveaux blockbusters innovants demeure assurée par les exportations (*Dr. Ben Salah – Laboratoires Pfizer*). Ceci montre que la technologie des multinationales pharmaceutiques présentes en Tunisie demeure centralisée au sein des maisons-mères.

5.3.3.2- Les déterminants des IDE pharmaceutiques en Tunisie

L'analyse des déterminants de la localisation des IDE pharmaceutiques en Tunisie nous sera éclairante dans le sens où elle nous permet, non seulement d'identifier les facteurs qui incitent les Firmes Multinationales (FMN) pharmaceutiques à s'implanter à l'étranger, mais également d'extraire les facteurs qui ont orienté leur choix vers la Tunisie comme pays d'implantation. Les données collectées à cet effet permettent de démontrer l'objectif de ces IDE ainsi que les atouts de la Tunisie comme pays d'accueil, deux éléments qui permettent, à leur tour, d'identifier non seulement les transferts de technologie actuels, mais également fournissent des éléments éclairants sur les perspectives de transferts de technologies pharmaceutique en Tunisie via les IDE.

Ainsi, nous analysons les données collectées selon la catégorisation des déterminants de la localisation des IDE en déterminants initiaux de la multinationalisation (facteurs endogènes) et déterminants du choix du pays de la localisation (facteurs exogènes). Ces

¹⁶⁰ Molécules anciennes.

derniers constituent les facteurs d'attractivité du pays (naturels, conjoncturels et structurels¹⁶¹).

Les déterminants endogènes de la multinationalisation

En référence au paradigme OLI (cf. chapitre deuxième), nous retenons trois variables comme déterminants endogènes de la multinationalisation : les barrières à l'entrée au secteur dans le pays d'origine, les coûts de production élevés, l'exiguïté du marché initial (saturation de la demande), les avantages monopolistiques et le cycle de vie du produit (tableau 5.54).

Tableau 5.54 Les déterminants de la multinationalisation des laboratoires Enquêtés

	Barrières à l'entrée au secteur sur le marché initial	Coûts de production élevés sur le marché d'origine	Exiguïté du marché d'origine	Avantages monopolistiques	Cycle de vie du produit
**	non	- Coût du travail	non	- Image de marque - Avantages technologiques	Croissance
**	non	- Coût du travail	non	- Image de marque - Taille	Maturité
**	non	- Coût du travail	non	Taille	Maturité et déclin
**	non	- Coût du travail	non	- Image de marque - Avantages technologiques	Maturité et déclin
**	non	- Coût du travail	non	Image de marque	déclin
**	non	- Coût du travail	non	Image de marque	Croissance, maturité, déclin

Nous constatons que les barrières à l'entrée et la saturation de la demande sur le marché pharmaceutique français ne sont un déterminant de multinationalisation pour aucune des firmes enquêtées. Cependant, l'optimisation des coûts semble un facteur décisif, toutes

¹⁶¹ A ce niveau de l'étude, nous limitons l'analyse des avantages de localisation, aux avantages comparatifs (appelés également avantages naturels). L'analyse des avantages construits (conjoncturels et structurels) fera l'objet du chapitre sixième.

estimant que les coûts des facteurs de production sont très élevés en France et que l'implantation à l'étranger leur permet de réaliser des économies d'échelle.

La théorie des avantages monopolistiques¹⁶² est aussi confirmée pour le cas des IDE pharmaceutiques en Tunisie dans la mesure où tous les laboratoires affirment qu'ils détiennent d'avantages spécifiques qui les ont incités à s'implanter à l'étranger. A l'exception de *Winthrop*, tous ont cité l'avantage « image de marque » ; *Winthrop* étant le seul génériqueur alors que les autres laboratoires fabriquent des princeps. Par contre, n'étant évoqués que par deux filiales, l'avantage technologique et celui de la taille, s'avèrent nettement moins déterminants. Une autre théorie que l'enquête semble vérifier, celle du cycle de vie du produit¹⁶³ : seulement deux laboratoires fabriquent à l'étranger des produits en phase de croissance, ceux des autres filiales étant en phase de maturité et/ou de déclin.

En dépit de la cohérence des déterminants de la multinationalisation des filiales pharmaceutiques enquêtées, les facteurs explicatifs de leur implantation en Tunisie diffèrent selon leurs objectifs et leurs stratégies.

Les déterminants exogènes de la localisation des firmes pharmaceutiques en Tunisie

Pour tous les laboratoires enquêtés, l'intégralité de la chaîne de production est effectuée en Tunisie. Les réponses des 6 laboratoires enquêtés quant à leur appréciation de l'attractivité des principaux avantages comparatifs de la Tunisie sont récapitulées dans le tableau 5.55. Les informations contenues dans les deux premières colonnes indiquent si l'avantage est pris en compte (décisif) ou non (non décisif) dans la décision d'implantation à l'étranger. Les quatre autres colonnes, représentent l'évaluation de son pouvoir attractif en Tunisie. Seuls les avantages jugés décisif sont évalués. L'évaluation de ces avantages est effectuée selon une échelle de quatre niveaux allant de 'non attractif' à 'très attractif'.

¹⁶² Selon la théorie des avantages monopolistiques (**Hymer, 1976**), une firme décide de s'implanter à l'étranger si elle dispose d'un ensemble d'avantages spécifiques en termes de taille, d'image de marque, avantages technologiques (avancées technologiques, propriété industrielle, etc.) par rapport aux marchés potentiels d'accueil.

¹⁶³ La théorie du cycle de vie du produit (**Vernon, 1966**) désigne la succession d'étapes dans la commercialisation d'un produit. Il s'agit de 5 principales étapes allant de la phase de développement à celle de déclin, passant par les phases du lancement, de croissance et de maturité.

Tableau 5.55 Appréciation des avantages comparatifs de la Tunisie par les filiales pharmaceutiques enquêtées

Avantages	Non décisif	Décisif	Non attractif	Peu attractif	Attractif	Très attractif
Coût et disponibilité des matières premières	0	6	6	0	0	0
Coûts du travail	0	6	0	2	4	0
Stabilité politique	0	6	0	0	0	6
Emplacement géographique	4	2	0	0	0	2
Caractéristiques du marché local	--	--	--	--	--	--
Taille du marché local	0	6	0	3	3	0
Solvabilité de la demande	0	6	0	0	6	0
Barrières à l'entrée	0	6	0	0	3	3

D'après les données collectées, le coût du travail et le coût et la disponibilité des matières premières (notamment les principes actifs), constituent des déterminants décisifs du choix du pays d'accueil pour les laboratoires enquêtés, tous étant des *fabricants* de médicaments. Mais les réponses montrent que contrairement au coût du travail (attractif pour 4 laboratoires), la disponibilité des matières premières ne constitue pas un avantage de localisation pour investissements pharmaceutiques. En effet, comme démontré par l'enquête, les principes actifs sont en totalité importés d'Europe ou d'Asie. Sur ce plan la Tunisie reste désavantagée.

Sur un autre plan, la stabilité politique, s'est avérée très attractive dans l'attraction des filiales pharmaceutiques étrangères en Tunisie. Ce facteur est en effet décisif pour les 6 laboratoires. Ceci n'est pas le cas de l'emplacement géographique où seul *Pierre-Fabre* le considère décisif et considère celui de la Tunisie très attractif. Ce constat s'explique par le fait que 50% de sa production sont destinés à l'export sur des marchés proches de

la Tunisie (notamment la Lybie et l'Afrique Sub-saharienne). Pour ce laboratoire, la Tunisie lui représente une plateforme d'exportation.

Etant tributaires de nombreux facteurs, l'importance et le pouvoir attractif des caractéristiques du marché local s'avèrent mitigés. Ainsi, ces éléments concernent notamment les caractéristiques de la demande locale en termes de taille et de solvabilité et les barrières à l'entrée (accessibilité au marché). Certes, estimée à 10,5 millions d'habitants, la population tunisienne est relativement réduite par rapport à celles de plusieurs pays limitrophes comme le Maroc (31,6), l'Algérie (35,1) ou l'Egypte (81,7).

La limite de la taille jugée peu attractive par trois laboratoires est comblée par deux facteurs. Premièrement, la solvabilité de la demande est considérée comme attractive pour tous les 6 laboratoires enquêtés (en particulier, en comparaison avec l'Algérie et surtout la Lybie). Deuxièmement, l'accessibilité de la Tunisie à d'autres marchés¹⁶⁴, notamment africains est jugée très attractive par un seul laboratoire. Quant aux deux autres, la taille limitée du marché tunisien est comblée par une croissance soutenue de la demande locale. Ainsi, la vigueur de la croissance, sous l'effet conjugué de la hausse des revenus¹⁶⁵ et de la maîtrise de la croissance démographique (1,19% en 2008), sont des facteurs d'attractivité auxquels ces laboratoires *market-seeking* s'avèrent particulièrement sensibles¹⁶⁶.

Au niveau de l'accessibilité au marché local, la loi de corrélation appliquée en Tunisie depuis 1992 (et annoncée depuis la fin des années 1980) a été l'élément déterminant de l'implantation de *BMS-UPSA* et de *Sanofi-Aventis* dans les premières années qui suivirent son annonce. Egalement pour *Pfizer*, pour qui les effets de ce protectionnisme ont été une incitation à l'extension de son activité de la simple distribution à la fabrication locale.

Pour subsister sur le marché tunisien, ces laboratoires ont opté pour l'implantation de filiales de production dans une stratégie de contournement du protectionnisme. L'IDE

¹⁶⁴ La Tunisie a conclu des accords d'association et de libre-échange avec de nombreux pays, offrant un accès privilégié à des marchés comme ceux de l'UE, du Maghreb Arabe et d'autres pays africains et du Moyen-Orient.

¹⁶⁵ En moins d'une décennie, le PNB par tête a presque doublé et les dépenses de santé par habitant ont augmenté de 56% entre 2000 et 2008.

¹⁶⁶ **Delvoie (1999), Neffati et Richet (2004), Ayachi et Berthomieu (2006).**

se présente dans ce cas comme un substitut à l'exportation entravée par la loi de corrélation. *Winthrop* et *Pierre-Fabre*, entrés en production après l'abolition de cette loi, affirment que les mesures préférentielles accordées aux producteurs locaux au niveau de l'accès aux marchés publics constituent aussi un facteur qui les a incités à s'implanter en Tunisie.

L'analyse des IDE pharmaceutiques en Tunisie révèle leurs faibles intensités en technologie et aussi de faibles transferts technologiques vers les laboratoires pharmaceutiques tunisiens. Certes, la portée des transferts de technologies dépend dans une grande mesure des capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Plus ces capacités sont faibles, moins les transferts de technologies sont possibles et profitables aux récepteurs (**Helpman, 1993**). Il est donc important de considérer les capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques tunisiens afin de pouvoir identifier les facteurs explicatifs de la faiblesse des transferts de technologies pharmaceutiques en Tunisie.

5.3.4- Les capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques enquêtés

Afin de mesurer les capacités d'absorption de la firme, il est impératif d'identifier les sources de ces capacités (**Cohen et Levinthal, 1990**). Les indicateurs couramment utilisés à cet effet dans la littérature économique (**Nieto et Quevedo, 2005**) s'articulent autour des compétences humaines employées par la firme, de l'intensité technologique de la firme, de la communication de la firme avec son environnement extérieur, de l'organisation de la connaissance au sein de la firme. Ces éléments définissent la capacité de la firme de capter les technologies, les informations scientifiques et techniques, les opportunités extérieures et de les transformer en connaissance, savoirs et savoir-faire internes.

Au niveau de l'intensité technologique, les laboratoires pharmaceutiques enquêtés se jugent à raison de 41% d'une intensité technologique moyenne, contre 52% et 7% affirmant disposer respectivement d'un bon et d'un excellent niveau d'intensité technologique (tableau 5.56).

Tableau 5.56 Appréciation de l'intensité technologique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Niveau intensité technologique labo	Nb. cit.	Fréq.
Mauvais	0	0%
Passable	0	0%
Moyen	11	41%
Bon	14	52%
Excellent	2	7%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 3,67 Ecart-type = 0,62

L'appréciation de l'intensité technologique de l'activité des laboratoires repose notamment sur le niveau de qualification (taux d'encadrement et compétences) des ressources humaines et sur la modernité et la sophistication des ressources matérielles (équipements, machines, etc.). Les laboratoires qui estiment disposer d'une intensité technologique importante sont les leaders sur le marché tunisien à l'image de *Médis* qui « dispose d'un arsenal d'équipements technologiquement avancé. Aussi, il se distingue sur le marché local par des produits difficilement abordables par les autres laboratoires. Par exemple, on est les premiers à fabriquer les Lyophilisats, les Crapulés dentaires, les Ampoules » (Dr. Attia - responsable au laboratoire *Médis*).

Il en est de même pour le laboratoire *Saiph* dont le point fort est « les équipements modernes et le capital humain. Nous sommes en train d'étendre notre département de R&D. Nous concevons une unité miniature au sein de laquelle nous effectuerons les analyses de stabilité, développons les échantillons pour déposer les dossiers d'AMM, ... Ce département miniature, bien que coûteux, nous permettrait d'économiser une bonne part des dépenses de développement ».

De même, un des responsables interviewés met en exergue l'intensité technologique de son laboratoire qui « se compose d'une quarantaine de machines modernes de fabrication, d'assemblage et de contrôle des médicaments avec toute la précision et la rapidité requises » Il rajoute que le laboratoire « s'est doté d'un potentiel de capital humain hautement qualifié tant au niveau de formation académique (des cadres supérieurs) qu'au niveau de compétence et d'habileté. Les cadres ainsi que les techniciens supérieurs de notre laboratoire ont reçu une formation universitaire solide

qu'ils ont pu développer et appliquer au sein de notre laboratoire grâce aux matériels et aux opportunités qui sont à leur disposition ».

Cette évaluation demeure, par contre, subjective. C'est ainsi que sur un autre plan que la source d'acquisition des molécules génériquées peuvent être un indicateur des capacités d'absorption et surtout des capacités d'imitation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. En effet, en dehors du rachat de dossiers de molécules auprès d'entreprises spécialisées, les génériqueurs procèdent à l'imitation de la molécule à partir des informations éventuellement divulguées à travers le brevet et/ou à travers la rétro-synthèse. Ainsi, la source d'accès aux molécules génériquées est importante afin d'évaluer le rôle de l'imitation dans le développement des capacités de production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (tableau 5.57).

Tableau 5.57 Sources d'accès aux molécules génériquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (en fréquence de citations¹⁶⁷)

	Avant 2006	Après 2006
Rachat de la technologie	5	2
Licence ¹⁶⁸	5	1
Rachat de dossiers	0	2
Rétro-synthèse	11	9
Développement propre¹⁶⁹	14	20

Les résultats montrent que pour les molécules génériquées sont obtenues à travers la rétro-synthèse (de molécules princeps). Celle-ci est opportune tant à travers les importations (rétro-synthèse des médicaments princeps importés), qu'à travers les IDE

¹⁶⁷ Ces sources d'accès aux molécules génériquées sont recensées à partir d'une analyse de contenu des réponses des laboratoires enquêtés. Les valeurs indiquées dans le tableau correspondent au nombre de citations

¹⁶⁸ Il s'agit de licence sur des génériques. Certains laboratoires génériqueurs optent pour la conclusion de licence sur une molécule tombée dans le domaine public afin d'épargner les coûts inhérents au développement de la molécule.

¹⁶⁹ Développement de la molécule à partir de sa formule chimique divulguée par le brevet.

(en bénéficiant des externalités positives produites via la fabrication locale de principes par des filiales étrangères). Il en est de même, la mobilité de personnel (entre laboratoires tunisiens, des filiales étrangères installées en Tunisie ou des laboratoires installés à l'étranger vers les laboratoires tunisiens), a constitué un moyen important de transferts de technologie au sein de l'industrie pharmaceutique locale.

A un deuxième niveau, le rachat de technologie à travers la conclusion de contrats de licence auprès des fabricants des principes ont joué un rôle majeur dans le transfert de technologie aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Avec l'acquisition de la connaissance, du savoir et du savoir-faire suffisants pour assurer une autonomie de développement des laboratoires pharmaceutiques tunisiens, nombre de produits fabriqués sous licence s'est transformé en génériques. Par ailleurs, le rachat de technologies auprès d'entreprises spécialisées dans le commerce des molécules, n'est pas un moyen courant au sein des laboratoires pharmaceutiques tunisiens, étant donné son coût élevé.

Globalement, l'analyse des capacités d'innovation endogène et exogène des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie révèle des résultats mitigés. Dans ce sens, alors que la qualité des compétences humaines semble constituer un facteur favorable à l'accroissement des capacités d'absorption et à l'innovation des firmes enquêtées, l'insuffisance des ressources financières, les entraves en matière d'approvisionnement en matières premières, la faible attractivité de la Tunisie vis-à-vis des IDE pharmaceutiques intensifs en de technologie, sont autant de facteurs qui pénalisent l'activité de l'innovation locale dans ce secteur. Toutefois, cette activité est mieux mesurée à travers les performances de l'innovation. A l'aide de la construction de l'indice de l'innovation, des résultats plus approfondis peuvent être décelés, ce qui permettrait d'identifier l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

5.4- EVALUATION DES PERFORMANCES DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : IMPACTS DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS

Le nombre de brevets (déposés/obtenus) est en général l'outil le plus utilisé pour mesurer les performances de l'innovation d'une entreprise, d'une industrie, d'une économie. La fiabilité de cet indicateur est pourtant remise en question étant donné que toute innovation n'est pas brevetable et encore que toute innovation brevetable n'est pas forcément brevetée (*cf.* 5.1). Se référer au portefeuille de brevets comme unique indicateur de l'innovation ne reflète pas les véritables performances de l'innovation.

Ainsi, nous adoptons une mesure alternative ; l'indice intermédiaire mesurant les performances de l'innovation des laboratoires enquêtés (5.4.1). Toujours est-il que l'analyse des statistiques de brevets de ces laboratoires demeure nécessaire. Conjointement aux perspectives d'innovation des laboratoires enquêtés, elle permet de cerner la relation entre leurs performances de l'innovation et la brevetabilité des médicaments i.e. de déterminer dans quelle mesure les laboratoires innovants sont ceux qui détiennent un plus grand nombre de brevets (5.4.2).

5.4.1-Evaluation des performances de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Afin de pouvoir calculer l'indice de l'innovation pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (5.4.1.2), il est nécessaire d'analyser, d'abord, leurs performances de l'innovation i.e. leurs outputs de l'innovation (5.4.1.1).

5.4.1.1- Analyse des outputs de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Dans un premier temps, l'analyse de l'activité d'innovation technologique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie se base sur l'étude de leurs innovations de produits (mineures et majeures). Dans ce cadre, 6 laboratoires (22%) confirment avoir développé des médicaments nouveaux (tableau 5.58).

Tableau 5.58 Innovation de médicaments dans les laboratoires pharmaceutiques et entreprises de

Innovation de médicaments	Nb. cit.	Fréq.
oui	6	22%
non	21	78%
TOTAL OBS.	27	100%

Par ailleurs, toutes ces innovations sont mineures (tableau 5.40) ce qui confirme les résultats de l'analyse du système d'innovation révélant la faiblesse de l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Sur le plan local, les innovations technologiques mineures sont également un indicateur des potentialités d'innovation technologiques majeures, bien entendu, relativement aux capacités humaines, techniques et surtout financières de la Tunisie.

En effet, c'est via la manipulation (modification, combinaison, etc.) de molécules existantes qu'un effet d'apprentissage et de simulation de la créativité et de l'inventivité se réalise. A titre d'exemple, En 2006, l'équipe de recherche au sein de *Sanofi-Aventis* Tunisie a développé un nouveau médicament sous le nom de l'« *AspégicC* » et qui résulte de la combinaison de *l'Aspégic* avec la *vitamineC*. Dans le même laboratoire, une autre innovation, le *Doliprex*, a été réalisée en 2008 résultant de la combinaison du *paracétamol*, de pseudo éphédrine et de la *vitamineC*. Etant reconnue comme l'innovateur de *l'AspégicC*, *Sanofi-Aventis Tunisie* est dotée de l'exclusivité de sa commercialisation dans le monde.

Au niveau des laboratoires tunisiens, les laboratoires *Médis* ont réussi à développer un *édulcorant non calorigène* sous forme de flacon compte-gouttes sous la marque déposée de *CandyS®* : « *Ce produit est une première en Tunisie, en plus, sous cette forme, c'est une innovation à l'échelle mondiale. Nous en disposons d'une exclusivité d'exportation vers la Suisse, la Hollande, les Etats-Unis* ».

Tableau 5.59 Nature des innovations de médicaments au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Innovations majeures de médicaments	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	21	78%
oui	0	0%
non	6	22%
TOTAL OBS.	27	100%
Innovations mineures de médicaments	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	21	78%
oui	6	22%
non	0	0%
TOTAL OBS.	27	100%

Aussi, *Pharmaghreb* a fabriqué une version pommade (crème) d'un médicament princeps initialement présenté sous forme de comprimés. De même, *l'aérol* une forme générique de la *Ventoline* de *GSK* est fabriquée sous forme liquide alors que la *Ventoline* est sous forme de poudre par *BergLife Sciences*. Pour ce produit, non seulement la composition change mais aussi la durée de libération ; celle de *l'aérol* étant déjà sous forme liquide est plus courte dans la mesure où pour absorber la poudre dans la *Ventoline*, l'organisme la transforme en liquide.

Dans ce sens, les innovations technologiques effectuées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie constituent des modifications mineures au niveau des excipients (11%), du dosage (11%), de la durée de libération (11%), de la forme

galénique (11%) et dans une moindre mesure, sur les conditions de conservation (4%) (Tableau 5.60).

Tableau 5.60 Portée des innovations de médicaments dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Portée des innov mineures de médicaments	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	21	78%
excipients	3	11%
dosage	3	11%
durée de libération	3	11%
conditions de conservation	1	4%
forme galénique	3	11%
autre	5	19%
TOTAL OBS.	27	

Ces médicaments, appelés « *génériques plus* », pourraient se transformer d'innovations mineures actuelles en innovations majeures brevetables potentielles. C'est ainsi que *l'Inexium*, forme modifiée du *Mopral d'Astra-Zeneca* s'est transformé en un médicament vedette, générant des milliards de dollars de chiffres d'affaires par an.

Cette catégorie d'innovation est surtout présente dans les spécialités vétérinaires. Les médicaments vétérinaires sont, en effet, différents de ceux à usage humain. Leur utilisation dépend des spécificités de la faune (aussi de la flore) de chaque région, voire chaque pays.

En effet, « *La santé animale est différente de celle humaine. Chaque pays présente des caractéristiques spécifiques. Ainsi, dans notre laboratoire nous avons adapté certains médicaments et surtout suppléments nutritionnels aux besoins spécifiques de la santé animale en Tunisie.* ». Donc, outre les changements au niveau des excipients, dosage, etc. les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires apportent des modifications au niveau de la composition même du médicament de façon à produire un effet thérapeutique différent de celui du princeps, ou encore de combiner deux effets thérapeutiques différents :

5.4.1.2- Mesure quantitative de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie : calcul de l'indice de l'innovation

L'indice de l'innovation que nous construisons a pour objet d'évaluer « l'innovativité » des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie i.e. leurs capacités et leurs performances de l'innovation (5.4.1.2.1). Cette évaluation révèle des constats paradoxaux (5.4.1.2.2) dont l'analyse approfondie permet de conceptualiser un modèle mettant en exergue les facteurs clefs de succès de l'innovation pharmaceutique en Tunisie (5.4.1.2.3).

5.4.1.2.1- Calcul de l'indice de l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Le calcul de l'indice de l'innovation montre une répartition dispersée des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ; la valeur de l'indice varie, en effet, entre 5 et 19. Dans un premier temps, les laboratoires pharmaceutiques enquêtés sont classés selon leur « *innovation orientation* ». Celle-ci, nous le rappelons, réfère à la stratégie d'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation. Alors qu'un laboratoire *innovation oriented* ou *innovation seeking*, vise l'exploration de la connaissance scientifique et technique en vue de l'innovation (mineure ou majeure), un laboratoire *non-innovation oriented* limite ses stratégies à la valorisation de son capital-savoir exclusivement pour des objectifs de production¹⁷⁰.

Par ailleurs, dans un objectif de pertinence des résultats, la population étudiée a été réduite à 23 laboratoires seulement. En effet, 4 laboratoires ont été éliminés étant donné qu'ils ne sont pas encore entrés en production ou l'ont été depuis moins de trois ans. Leurs performances de l'innovation ne sont donc pas, encore, perceptibles notamment qu'il s'agit d'une industrie où le processus est long.

¹⁷⁰ Étant donné que l'accumulation et la valorisation du capital-savoir sont deux stratégies complémentaires, un laboratoire qui les combine est évidemment considéré comme innovation oriented.

Le logiciel d'analyse utilisé pour le dépouillement des données de l'enquête, suggère une répartition en 6 classes des 23 laboratoires retenus, qui sont d'abord classés en 2 classes : *innovation oriented* et *non-innovation oriented*¹⁷¹.

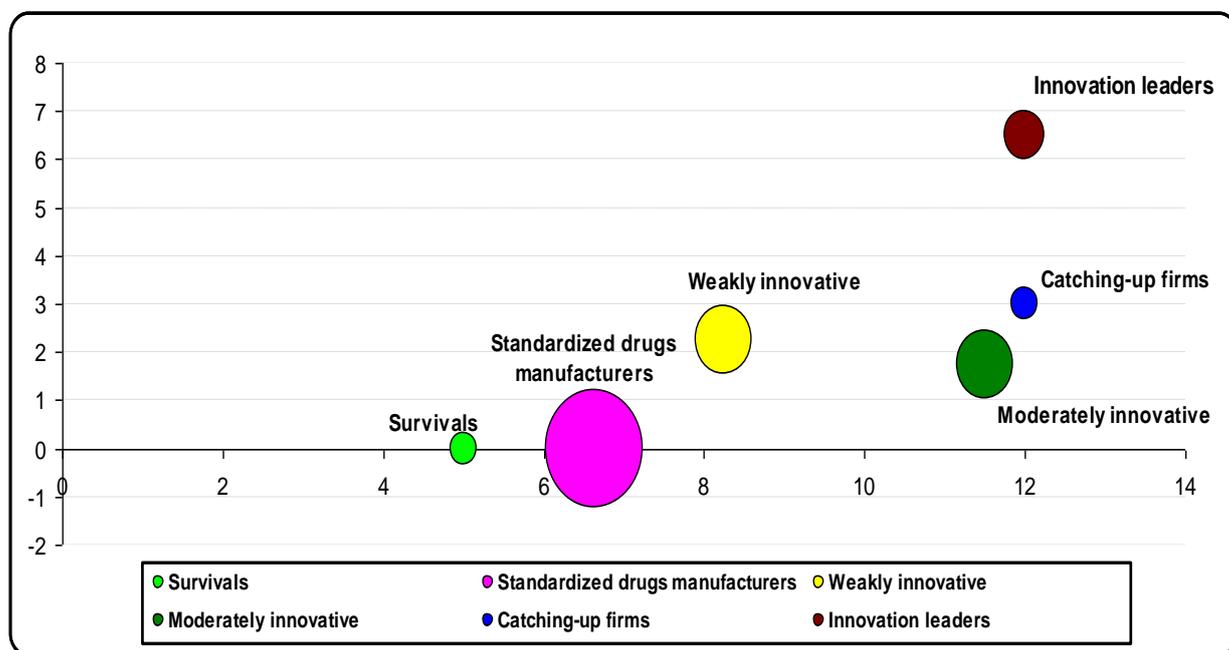
Les laboratoires *non-innovation oriented* : cette classe est composée de 12 entreprises, soit 52% de la population étudiée. A son tour, elle se divise en deux sous-catégories : des laboratoires « *survivants* » (*survivals*) et des laboratoires « *fabricants de médicaments standardisés* » (*standardized drugs manufacturers*). La première sous-classe est composée d'une seule firme et qui présente la valeur la plus faible de l'indice de l'innovation (5 points sur 23). Il s'agit d'une filiale étrangère de médicaments vétérinaires dont l'objectif se limite à assurer une production destinée au marché local.

La deuxième sous-classe, qui représente 47,5% de la population étudiée, regroupe les laboratoires dont la stratégie s'articule autour de la valorisation de leur capital-savoir en vue de la préservation de leurs parts de marché. A la différence du laboratoire survivant, les fabricants de médicaments standardisés effectuent des investissements dans le développement des médicaments génériques à faible contenu technologique ou sous-licence de médicaments relativement plus intensifs en technologie.

Les laboratoires *innovation oriented* : ce groupe comporte environ 48% des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Leur potentiel et leurs performances de l'innovation sont, par contre, à différents niveaux de développement (graphique 5.40).

¹⁷¹ La classification des laboratoires selon leur indice de l'innovation est présentée en annexe (Annexe 5.9).

Graphique 5.40 Classement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie selon leur indice de l'innovation



Quatre sous-classes de laboratoires peuvent être identifiées selon la combinaison de leur potentiel d'innovation et leurs performances de l'innovation :

- *Des laboratoires faiblement innovants (weakly innovative)* : cette classe regroupe 4 laboratoires (17% de la population étudiée) qui, hormis *Sanofi-Aventis*, sont des fabricants de génériques à contenu technologique plus important dans la mesure où il s'agit de molécules plus difficiles à synthétiser nécessitant donc des efforts plus avancés en développement.
- *Des laboratoires moyennement innovants (moderately innovative)* : de même, il s'agit de 4 laboratoires dont l'innovativité se situe à un stade moyen de développement, mais qui présentent des potentialités d'accroissement de leurs capacités d'innovation. L'analyse approfondie des caractéristiques des laboratoires composant cette classe démontrera que ces laboratoires investissent en R&D mais leurs performances d'innovation sont encore limitées.
- *Des laboratoires catching-up* (ou suiveurs) : un seul laboratoire compose cette classe, *Médivet*, un laboratoire vétérinaire dont les efforts de R&D sont concentrés

sur le développement de médicaments, suppléments nutritifs et vitamines, adaptés au marché local, en apportant des modifications à des médicaments existants.

- *Les laboratoires leaders de l'innovation (innovation leaders)* : il s'agit de deux laboratoires *Médis* et *Saiph* et qui combinent des niveaux élevés en termes de potentiels d'innovation et de performances d'innovation. La valeur de leurs indices s'élève, respectivement à 18 et 19.

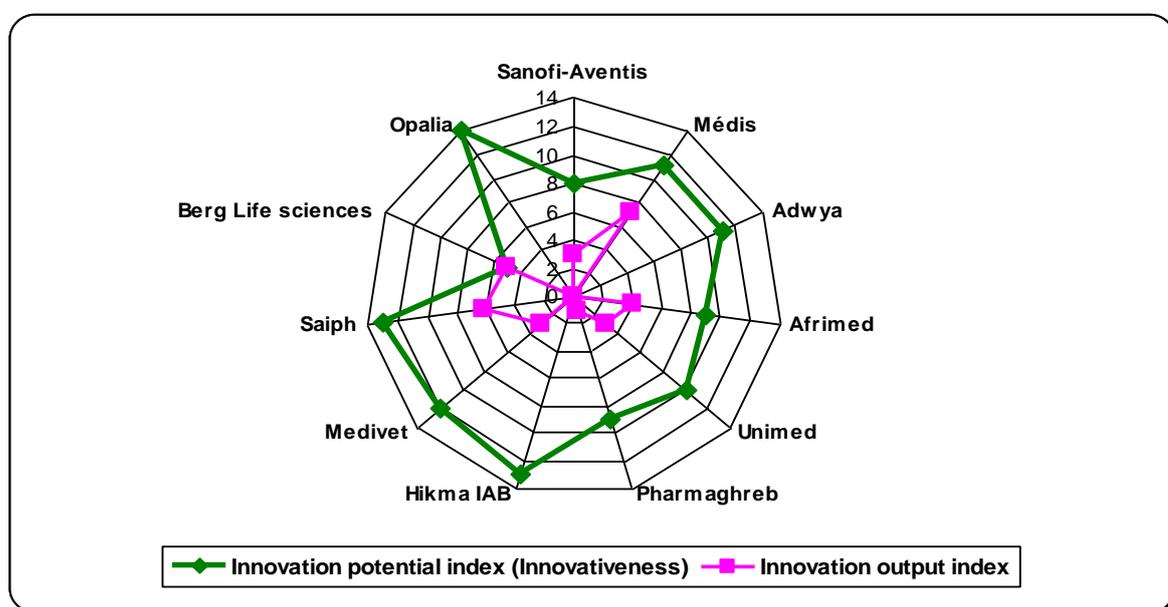
Un résultat paradoxal apparaît au niveau des laboratoires faiblement innovants et ceux moyennement innovants. En effet, la valeur de l'indice des performances de l'innovation des laboratoires faiblement innovants est supérieure à celle des laboratoires moyennement innovants. La faiblesse de l'indice du potentiel d'innovation des premiers contrebalance son indice des performances de l'innovation.

Ainsi, les firmes qui investissent plus en innovation ne sont pas celles qui ont les performances de l'innovation les plus élevées. Ceci est par exemple le cas de *Sanofi-Aventis* qui est moins *innovation oriented* (cf. 5.3) que les laboratoires *Unimed*, par exemple, mais qui est plus performants en termes des résultats de l'innovation. Ce fait peut être désigné comme un « paradoxe de l'innovation ». Désormais, l'accent est mis sur les laboratoires *innovation oriented* afin de déterminer les causes du paradoxe de l'innovation et de conceptualiser un modèle de l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

5.4.1.2.2- Explorer le paradoxe de l'innovation pharmaceutique en Tunisie

En scindant l'indice de l'innovation en deux sous-indices (indice du potentiel d'innovation et indice des performances de l'innovation), nous constatons une inadéquation entre les investissements en innovation et les performances de l'innovation au sein de nombre de laboratoires pharmaceutique en Tunisie (graphique 5.41).

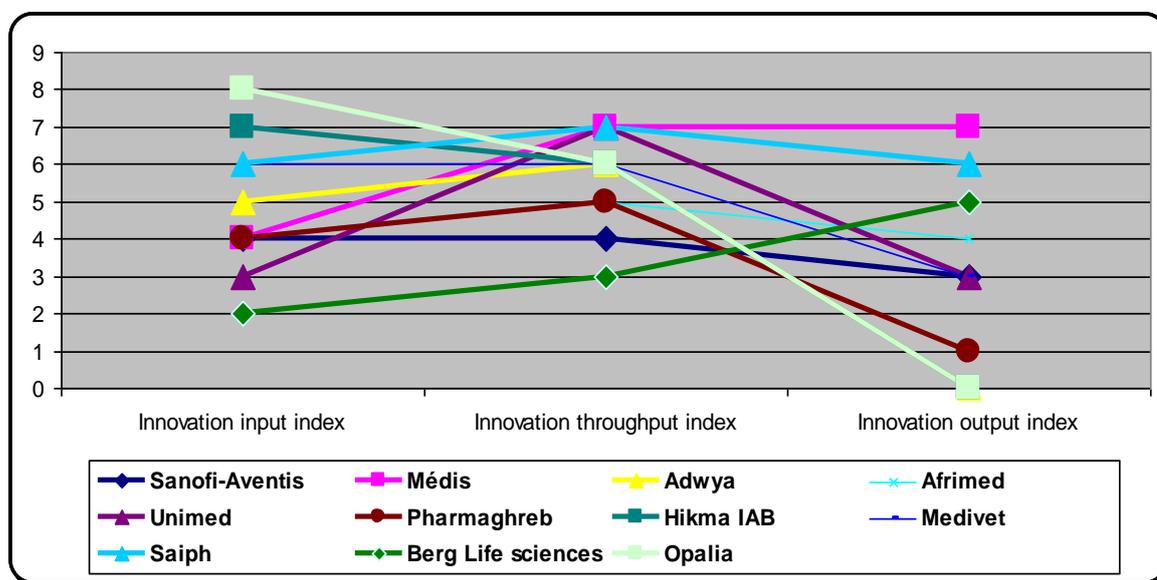
Graphique 5.41 Ecart entre les capacités et les performances de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie



En effet, en dépit d'un niveau relativement homogène des performances de l'innovation, les potentiels d'innovation apparaissent à des niveaux nettement différents. Ainsi, à titre d'exemple, les laboratoires *Adwya* et les laboratoires *Pharmaghreb* présentent un indice des performances de l'innovation de valeurs comparables. Pourtant, leurs indices du potentiel d'innovation sont à des niveaux différents.

Globalement, l'écart entre les efforts déployés dans la R&D et les performances de l'innovation peuvent s'expliquer par une déficience de l'organisation de l'innovation i.e. par une distorsion au niveau des throughputs de l'innovation. Comme illustré dans le graphique 5.42, la performance de l'innovation dépend plus de la pertinence de l'investissement dans les throughputs que dans les inputs de l'innovation.

Graphique 5.42 L'inefficience de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie



Les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie souffrent en majorité d'une déficience au niveau de la gestion des throughputs de l'innovation i.e. de l'organisation de l'innovation. L'exemple des laboratoires *Opalia* en est révélateur étant donné qu'il combine l'indice du potentiel de l'innovation le plus élevé et l'indice des performances de l'innovation le moins élevé. Cet écart révèle des obstacles qui entravent une exploitation efficace des inputs de l'innovation en vue de les transformer en outputs de l'innovation.

A contrario, les leaders de l'innovation pharmaceutique en Tunisie, *Médis* et *Saiph*, ne sont pas classés premiers en termes d'investissement en innovation. Par contre, ils sont classés premiers en termes des throughputs de l'innovation. Ce sont deux laboratoires qui illustrent bien le concept de « *l'innovation efficiency* » (Hollander et Esser, 2007) en ce sens qu'ils génèrent des outputs de l'innovation à l'aide de moins d'inputs de l'innovation ce qui s'explique par une structure efficiente en termes de throughputs de l'innovation.

5.4.1.2.3- Une modélisation des caractéristiques de l'innovation pharmaceutique en Tunisie

Une analyse plus approfondie des caractéristiques des laboratoires innovants révèle un ensemble de constats. Premièrement, les leaders de l'innovation pharmaceutiques sont des laboratoires tunisiens. Une hypothèse qui prévoit que les laboratoires pharmaceutiques étrangers sont censés être plus innovants a été *a priori* infirmée par l'analyse de leurs capacités d'innovation et elle l'est encore une fois par les résultats de leurs performances de l'innovation. En effet, ceci confirme qu'il s'agit d'IDE *production seeking* et/ou *market seeking*.

Deuxièmement, les laboratoires de médicaments à usage vétérinaire présentent des performances de l'innovation croissantes bien que leurs investissements en R&D relativement moyens.

Globalement, toutes les innovations pharmaceutiques en Tunisie sont incrémentales. En revanche, certaines sont plus inventives que d'autres. En effet, pour certaines firmes à l'addition de leurs stratégies d'exploitation et de valorisation du capital-savoir, concentrent leurs efforts sur l'accumulation du capital-savoir en vue d'explorer de nouvelles technologies et de développer des inventions pharmaceutiques. Dans ce cas, les stratégies d'accumulation du capital-savoir ont pour objet de combiner des actifs principes existants (*Doliprex* et *VitamineC* par *Sanofi-Aventis Tunisia*), modifier leur modes d'administration (*Candy's* par *Médis*) et/ou changer leur composition, leur conditions de préservation, leur concentration (*Saiph*¹⁷²), etc.

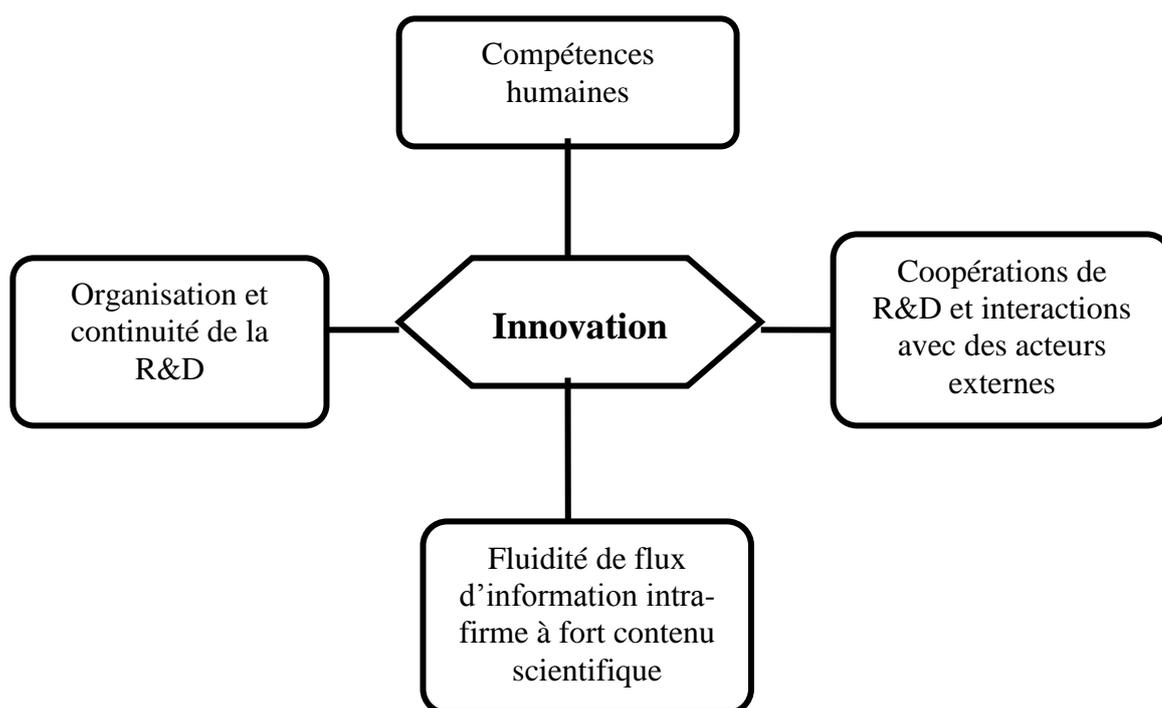
Les stratégies d'accumulation du capital-savoir sont peu développées au sein d'autres laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Ceux-ci orientent leurs stratégies de développement principalement sur l'exploitation de leur capital-savoir existant sur des niches données. Dans ce cas, l'innovation est très incrémentale en ce sens qu'elle est moins inventive (*cf. Berg Life Sciences* dans le domaine des aérosols et *Unimed* dans le domaine de l'ophtalmologie). C'est une stratégie génératrice de profits plus importants étant donné qu'elle est moins coûteuse mais plus rentable que les stratégies

¹⁷² Il s'agit d'un projet de recherche en cours entreprise sous la direction de la pharmacienne responsable au sein des laboratoires *Saiph* et qui s'est excusée d'en divulguer plus de détails.

d'exploration et d'accumulation du capital-savoir. En outre, c'est une stratégie qui explique et qui confirme le paradoxe de l'innovation (écart entre l'investissement en R&D et les performances de l'innovation).

Analyser la dépendance entre les variables du potentiel d'innovation (une par une) et l'indice des performances de l'innovation montre que les leaders de l'innovation pharmaceutiques en Tunisie sont ceux qui réunissent simultanément 4 indicateurs clefs : i) des compétences humaines qualifiées ; ii) une activité de R&D continue et organisée dans une division séparée ; iii) des flux d'information intra-firme à fort contenu scientifique et iv) des interactions de recherche avec des acteurs extérieurs au laboratoire (schéma 5.10).

Schéma 5.10 Les facteurs clefs de succès des leaders de l'innovation pharmaceutique en Tunisie



Les capacités et les performances de l'innovation pharmaceutiques en Tunisie ainsi mesurées, il devient opportun de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation locale, tant endogène, qu'exogène (via l'analyse de son impact sur les transferts de technologie).

5.4.2-Perspectives d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et impact de la brevetabilité des médicaments

Dans une optique statique, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie dépend, non seulement, des capacités et des performances de l'innovation (5.4.2.2) des laboratoires enquêtés, mais également, de l'importance du brevet comme moyen de protection des inventions pour ces laboratoires (5.4.2.1).

L'étude des perspectives de développement des laboratoires enquêtés permettent, dans une optique dynamique, de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie (5.4.2.3).

5.4.2.1- Rôle de la protection par brevet pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

L'importance de la brevetabilité pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie dépend d'un ensemble de facteurs dont certains apparaissent de manière *ex ante* à l'innovation et d'autres de manière *ex post*. Les facteurs *ex ante* réfèrent à l'innovation orientation et des capacités d'innovation du laboratoire. Tandis que les facteurs *ex post* s'articulent autour des performances de l'innovation du laboratoire ainsi que de la profitabilité du brevet comme moyen de protection des inventions.

L'ensemble de ces éléments explique le faible nombre de dépôts de brevets par des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Ainsi, sur les 27 laboratoires enquêtés, deux laboratoires uniquement ont déposé des brevets¹⁷³. Ceci ne reflète pourtant pas une absence de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. En effet, certains laboratoires dont les performances d'innovation sont relativement élevées (*e.g. Medivet, Afrimed*) ne sont pas enclins à opter pour le brevet comme moyen de protection de leurs innovations. Pour ces laboratoires, « *le brevet n'est pas la meilleure stratégie de protection* ».

¹⁷³ Il s'agit de *Médis* qui a déposé sa demande de brevet sur le *CandyS®* selon la procédure PCT (incluant les pays de l'Europe, les Etats-Unis, le Canada, le Moyen-Orient et les pays de Golfe, les pays de l'Union du Maghreb Arabe, des pays de l'Afrique Subsaharienne).

La décision de breveter est tributaire de la balance entre les coûts et les bénéfices qui en découlent. Alors que les coûts sont certains et à court termes, les bénéfices sont incertains et à long terme. Les bénéfices doivent donc être nettement plus importants que les coûts afin que la brevetabilité devienne rentable pour l'inventeur. En outre, le brevet s'avère intéressant seulement lorsque le marché est fortement concurrentiel et que la menace d'imitation est élevée. Ceci apparaît surtout pour le cas des médicaments à usage vétérinaire, caractérisé par une faible concurrence, tant nationale, qu'étrangère. Sur ce marché, l'innovation est donc protégée par des barrières naturelles qui nuancent l'importance de la protection du brevet.

De même, pour les filiales étrangères, l'enquête montre qu'uniquement trois laboratoires accordent une importance à la protection des brevets (*Pfizer, Sanofi-Aventis* et *Pierre-Fabre*). Pour les 4 autres, la brevetabilité n'est pas indiquée comme un facteur significatif de la localisation en Tunisie (tableau 5.61).

Tableau 5.61 Importance de la protection des brevets pour les IDE pharmaceutiques en Tunisie

Brevets pharma (protection PI)	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	21	78%
Sans importance	3	11%
Peu important	1	4%
Assez important	2	7%
Très important	0	0%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 1,83 Ecart -type = 0,98

Si ceci apparaît comme un résultat attendu pour *Winthrop* de par son activité de génériques, il semble plutôt contradictoire avec l'activité axée sur la fabrication de principes de *BMS-UPSA* et *Ceva Interchem*. Conjointement à l'analyse du cycle de vie des produits des filiales fabriqués en Tunisie (en majorité en phase de maturité et de déclin), cette contradiction peut s'expliquer par la *non-innovation-orientation* de ces laboratoires ainsi que de la faiblesse de leur intensité technologique.

Par ailleurs, les laboratoires qui avancent que la brevetabilité des médicaments en Tunisie constitue un facteur significatif de leur choix de ce pays comme localisation, estiment que le système de brevet tunisien garantit une protection importante (tableau 5.62).

Tableau 5.62 Appréciation de la protection des brevets par les IDE pharmaceutiques en Tunisie

Appré brevets pharma (protection PI)	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	24	89%
Mauvais	0	0%
Passable	0	0%
Moyen	0	0%
Bon	1	4%
Excellent	2	7%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 4,67 Ecart-type = 0,58

Ces laboratoires sont implantés en Tunisie avant l'application des brevets pharmaceutiques en 2006. De par les faibles capacités d'imitation locales dans les premières années au début de l'émergence de l'industrie pharmaceutique tunisienne, la non-reconnaissance de la brevetabilité des médicaments n'a pas constitué un critère dissuasif à l'investissement.

Mais, le développement progressif du potentiel scientifique et technique des laboratoires tunisiens a créé une véritable menace d'imitation aux laboratoires fabricants de princeps : *« Il est important de garantir une protection contre l'imitation. Il est vrai qu'à la date d'implantation en Tunisie, les brevets de produits pharmaceutiques n'étaient pas reconnus, mais, l'industrie pharmaceutique tunisienne étant en phase de naissance, le risque d'imitation local était presque néant. Il s'agissait donc protection était naturelle en Tunisie. ».*

La brevetabilité des médicaments en Tunisie est devenue dès lors un outil de protection et donc un facteur d'attractivité pour des IDE innovants potentiels : *« Les brevets n'ont pas joué le rôle déterminant dans l'extension de l'activité de Pfizer Tunisie vers la production, mais la brevetabilité des médicaments est certes une garantie supplémentaire pour les laboratoires pharmaceutiques étrangers surtout ceux installés*

en Tunisie (le risque de diffusion étant plus important via l'IDE que par les exportations ».

5.4.2.2- Impact mitigé de la brevetabilité sur l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

L'analyse de la nature des médicaments innovés en Tunisie, montre que ceux-ci sont en quasi-totalité issus de principes tombés dans le domaine public (tableau 5.63). Ces médicaments, qui sont des formulations innovantes de médicaments principes existants, désignent les « *génériques plus* » ou encore les « *supergenerics* ».

Tableau 5.63 Médicaments origine des innovations mineures effectuées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Médicaments origine des innov mineures	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	21	78%
tombés dans le domaine public	6	22%
jamais brevetés	0	0%
brevetés à l'étranger mais non brevetés en Tunisie	1	4%
brevetés en Tunisie et/ou à l'étranger	0	0%
TOTAL OBS.	27	

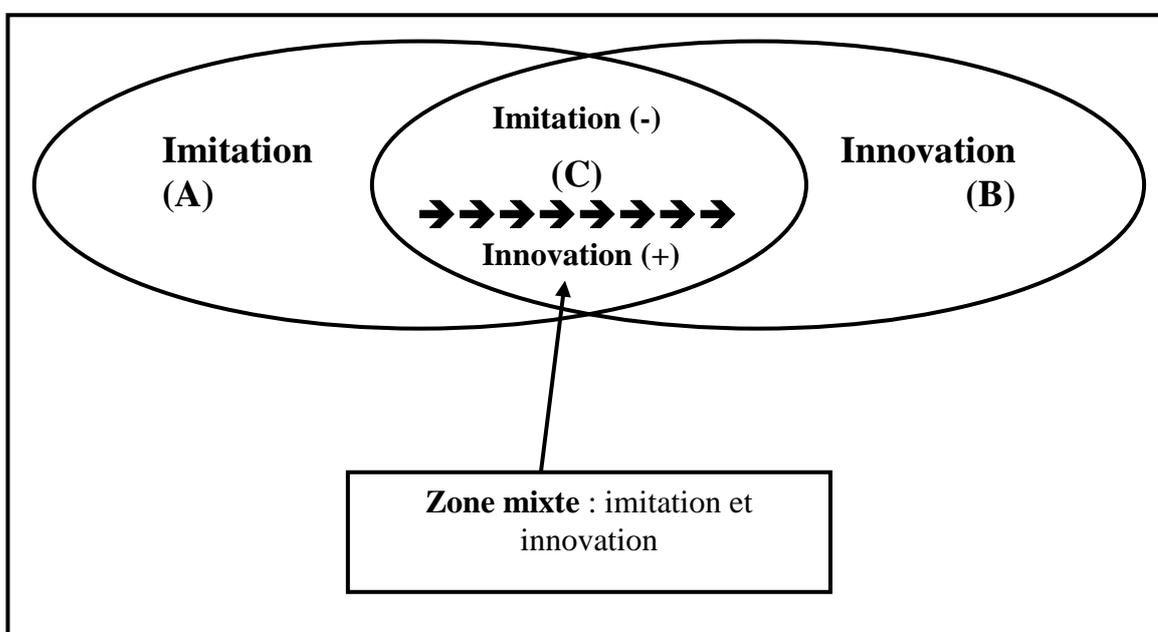
De cette optique, la brevetabilité des médicaments, se révèle comme une entrave à la recherche et à l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Cette idée renvoie à la problématique de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation cumulative, en ce sens qu'elle entrave le développement des inventions de seconde génération.

L'analyse de l'industrie pharmaceutique tunisienne montre qu'il s'agit d'une industrie imitatrice. Mais, le développement des capacités d'imitation se traduit par un développement progressif des capacités d'innovation locales. L'industrie pharmaceutique tunisienne marque ainsi le passage par un stade de transformation technologique progressive. Il s'agit d'une situation d'une industrie qui combine imitation et prémices d'innovation. Ce passage n'est pas une caractéristique exclusive à l'industrie pharmaceutique tunisienne, étant donné que les industries pharmaceutiques dans les pays industrialisés se sont initialement développées via l'imitation (*cf.* chapitre premier et chapitre deuxième).

Ainsi, toute industrie pharmaceutique émerge à travers l'imitation des technologies importées de l'étranger. Ces technologies conjuguées à un effet d'apprentissage, favorisent l'accumulation de compétences, de savoirs, de savoir-faire. Les technologies acquises en externe sont en effet intégrées dans les ressources internes de la firme. Cette intégration, qui se produit de manière unique dans chaque entreprise, est spécifique à ses capacités endogènes et à son orientation stratégique et se traduit donc par la construction d'un avantage compétitif (cf. la *Resource based view*) qui contribue au développement de ses capacités d'innovation.

La transformation de l'industrie pharmaceutique oppose une situation d'imitation absolue (absence totale de capacités d'innovation endogène) à une situation d'innovation absolue (industrie indépendante¹⁷⁴). Elle marque le passage par une phase mixte où l'industrie est à la fois imitatrice et innovatrice. A son tour, cette phase se traduit par un passage progressif où le « dosage » entre l'imitation et l'innovation varie en défaveur de l'imitation et en faveur de l'innovation. Ce dosage indique si l'industrie est une industrie « imitatrice nette » (plus imitatrice qu'innovatrice) ou une industrie « innovatrice nette » (plus innovante qu'imitatrice) (schéma 5.11).

Schéma 5.11 Transformation de l'industrie pharmaceutique



¹⁷⁴ Il ne s'agit pas d'une indépendance par rapport aux ressources extérieures, qui sont toujours requises pour l'innovation, mais plutôt d'une indépendance par rapport à l'imitation en ce sens qu'il s'agit d'une innovation par des moyens autres que l'imitation.

Les résultats de l'enquête, conjugués aux éléments descriptifs du SSNI, montrent que l'industrie pharmaceutique tunisienne marque le passage de la phase d'imitation absolue (zone (A), schéma) vers les premiers stades de la phase mixte (zone (C), schéma).

A ce stade de développement, l'analyse du SSNI et des résultats de l'enquête montre que l'industrie pharmaceutique tunisienne est une industrie « *imitatrice nette* » i.e. « *innovation taker* ». Dans ce sens, et dans une optique statique, la brevetabilité des médicaments se présente comme une contrainte à l'avancement de l'industrie pharmaceutique tunisienne vers des phases plus avancées de transformation en innovatrice nette.

En conclusion, il en ressort que : la brevetabilité des médicaments en Tunisie exerce un :

- i) Impact non significatif pour les laboratoires pharmaceutiques « *non-innovation oriented* » ;
- ii) Impact à court terme non significatif sur l'innovation des laboratoires « *innovation oriented* » mais dont les capacités d'innovation limitées (notamment en matière de ressources financières) ; Cette idée est appuyée par certains laboratoires pharmaceutiques enquêtés qui avancent que « *décrocher un brevet permet de garantir une position dominante sur le marché. Certes, ce serait une incitation à l'innovation pour notre laboratoire, mais, pour l'instant, nous avons des entraves structurelles (financières, technologiques, organisationnelles, etc.) à l'innovation dont la portée dépasse la seule problématique de l'incitation post-invention* » ;
- iii) Impact négatif sur le développement des capacités d'innovation via l'imitation des laboratoires pharmaceutiques *innovation-oriented* i.e. sur l'innovation à long terme ;

Dans ce sens, ces conclusions nous mènent à **infirmer** la première hypothèse de la recherche et qui prévoit que : « *la brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation endogène des laboratoires pharmaceutique en Tunisie* ». Ceci est confirmé par les réponses des laboratoires pharmaceutiques enquêtés (Tableau 5.64).

Tableau 5.64 Importance de la brevetabilité comme incitation à l'innovation par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

	Fréquence d'apparition
Non significatif	14
Impact négatif	22
Impact positif	2
Nombre de laboratoires	25

Dans une optique dynamique, l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie dépend de son impact sur les transferts de technologie. Si les résultats, jusque là affirmés par l'enquête révèlent la faiblesse des transferts de technologie via les licences et les IDE, ceux via l'imitation semblent être les plus importants à avoir profité récemment au développement des capacités d'apprentissage et d'innovation des laboratoires pharmaceutiques tunisiens.

En l'état actuel, la brevetabilité ne semble pas avoir joué un rôle significatif dans les transferts de technologie via les IDE, étant donné la vocation *market seeking* de ces investissements. Par ailleurs, en limitant l'accès aux nouvelles molécules via l'imitation, la brevetabilité est censée promouvoir la conclusion de contrats de licences avec les grandes firmes pharmaceutiques étrangères. En revanche, les résultats de l'enquête montrent que les transferts de technologie via les licences s'avèrent peu intenses en contenu scientifique et technique novateur.

Ceci peut s'expliquer tant par de faibles capacités d'absorption des laboratoires pharmaceutiques tunisiens que par une centralisation des technologies nouvelles au sein des firmes pharmaceutiques étrangères ; celles-ci seraient réticentes à accorder des licences sur les molécules innovantes et divulguer la technologie pointue qui y est incorporée. Depuis l'abolition de la loi de corrélation en 2007, sous l'égide de laquelle les laboratoires tunisiens disposaient d'un pouvoir de négociation des licences plus important, les grandes firmes pharmaceutiques étrangères sont moins contraintes à opter pour une production locale que pour une exportation vers la Tunisie.

Sur le long terme, l'impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologie et sur l'innovation apparaît dans les perspectives d'innovation et de développement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, lesquelles nous permettraient de tester la validité de la deuxième hypothèse de la recherche.

5.4.2.3- Perspectives d'innovation pharmaceutiques en Tunisie

L'analyse des perspectives de développement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie révèle que seuls 5 laboratoires entendent entretenir des coopérations de R&D, dont trois laboratoires sont en train de négocier les contrats de coopération (Tableau 5.65).

Tableau 5.65 Perspectives de coopération de R&D des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Persp coopération de R&D	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	2	7%
non	8	30%
peut-être	12	44%
en perspective	2	7%
oui en cours	3	11%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 2,00 Ecart-type = 0,96

Pour certains laboratoires, il s'agit de coopérations avec des partenaires étrangers : « nous avons conclu récemment une joint-venture avec notre bailleur de licence jordanien Philadelphia. Cette joint-venture porte sur la fabrication de médicaments en commun au sein de notre unité en Tunisie. Elle sera une sorte de combinaison des savoir-faire des deux laboratoires ».

De même, les laboratoires *Ibn Al Baytar*, négocient des partenariats avec des laboratoires jordaniens (le *Jordanian Pharmaceutical Manufacturing - JPM*) et américain (*AFMA Pharmaceutical*). Pour d'autres, les coopérations prévues marquent une stratégie d'orientation vers la recherche en biotechnologies et sont en cours de négociation avec des entreprises de biotechnologies pharmaceutiques étrangères.

Au niveau des stratégies de production, l'accent des laboratoires pharmaceutiques enquêtés est mis sur le développement de génériques. Vingt laboratoires affirment leurs perspectives de concentration et/ou d'extension vers la production de médicaments génériques indépendants¹⁷⁵ (Tableau 5.66) contre 7 seulement affirmant des perspectives de contrats de licences en cardiologie et anti-inflammatoires et traitement de l'appareil digestif i.e. des classes thérapeutiques les plus demandées en Tunisie, mais qui demeurent relativement à faible contenu scientifique).

Tableau 5.66 Stratégies de production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Persp génériques indépendants	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	3	11%
non	2	7%
peut-être	1	4%
en perspective	1	4%
oui en cours	20	74%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 3,63 Ecart-type = 0,92

Par ailleurs, les stratégies d'innovation demeurent peu présentes dans les perspectives de développement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. En effet, deux laboratoires seulement affirment être engagés dans le développement d'innovations (Tableau 5.67).

¹⁷⁵ Par opposition aux génériques autorisés qui font l'objet de licences octroyées par les laboratoires de princeps après l'expiration du brevet. Cette stratégie (génériques autorisés) permet aux laboratoires génériqueurs d'économiser les coûts de développement des molécules.

Tableau 5.67 Perspectives d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Pers innovation mineures	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	2	7%
non	5	19%
peut-être	7	26%
en perspective	11	41%
oui en cours	2	7%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 2,40 Ecart-type = 0,91

Il s'agit d'innovations mineures issues de médicaments existants i.e. sous forme de combinaison et de modification de molécules existantes. Pour quatre autres laboratoires, des perspectives de développement de « *génériques plus* » sont aussi en cours de réalisation (Tableau 5.68).

Tableau 5.68 Perspectives de production de « *génériques plus* » des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Persp génériques plus	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	2	7%
non	3	11%
peut-être	7	26%
en perspective	11	41%
oui en cours	4	15%
TOTAL OBS.	27	100%

Moyenne = 2,64 Ecart-type = 0,91

Ainsi, l'analyse démontre que les perspectives de développement des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont axées sur la production de médicaments génériques et dans une moindre mesure dans la négociation de nouvelles licences. Ces licences portent pourtant sur des médicaments peu intensifs en technologie et dénotent d'une orientation toujours *production seeking* et *market seeking* des laboratoires pharmaceutiques tunisiens. Ceci apparaît comme un résultat évident étant donné que 50% des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont *non-innovation oriented*.

L'innovation orientation i.e. l'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation est une stratégie qui se construit à long terme. Il est donc attendu que l'innovation ne figure pas parmi les stratégies de développement des laboratoires *non-innovation-oriented*. Au niveau des laboratoires *innovation-oriented*, les perspectives d'innovation s'articulent autour d'innovation mineures et de *génériques plus* issus de médicaments existants mais dont le brevet a expiré. Ceci confirme de nouveau l'impact négatif que joue la brevetabilité des médicaments en Tunisie en termes de restriction des molécules cibles d'investissement en R&D.

Par ailleurs, les perspectives des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie en termes de développement des coopérations de R&D avec des partenaires nationaux et étrangers demeurent limitées à un nombre restreint de laboratoires. Deux catégories de laboratoires peuvent être identifiées : les laboratoires leaders de l'innovation et les laboratoires ayant des partenaires étrangers participants dans le capital. Pour le premier groupe, ceci indique que les capacités et les performances d'innovation relativement élevées des leaders de l'innovation pharmaceutiques en Tunisie sont des facteurs attractifs aux groupes pharmaceutiques étrangers.

Dans ce sens, ces laboratoires présentent des avantages compétitifs et des potentialités d'innovation croissantes susceptibles de bénéficier aux partenaires étrangers en termes de développement de compétence et d'échange de technologies. Pour le deuxième groupe, la coopération en termes de participation dans le capital s'est traduite par une coopération de recherche sous forme de développement de médicaments en commun : le laboratoire pharmaceutique tunisien bénéficie de l'avance technologique des partenaires jordaniens dans l'industrie pharmaceutique et réciproquement les partenaires jordaniens bénéficient des compétences humaines tunisiennes et des opportunités d'exploitation des ressources de la faune et de la flore nationale.

Ainsi, les transferts de technologie en Tunisie semblent connaître une croissance quantitative (multiplication des contrats de licences) et dans une moindre mesure une mutation qualitative (plus axées sur la recherche pour certains laboratoires et moins accessibles via l'imitation) Ainsi, l'impact de la brevetabilité sur ces transferts dépend de si l'accroissement des transferts de technologie via les coopérations et les IDE contrebalance le rétrécissement des transferts via l'imitation. La domination de l'un de

ces deux effets dépend à son tour de la menace d'imitation exercée par l'industrie pharmaceutique tunisienne, elle-même tributaire de l'effet conjugué des capacités d'imitation et du potentiel du système de brevet (Tableau 5.69).

Tableau 5.69 Impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologies en Tunisie

	Faible potentiel de protection des brevets	Fort potentiel de protection des brevets
Faibles capacités d'imitation	<p>(1) Tunisie (1989-1995)</p> <p>Menace d'imitation modérée Effet des brevets ambigu (+)/(-)</p>	<p>(2) Tunisie (1996-2000)</p> <p>Menace d'imitation faible Effet des brevets négatif <i>Market power effect</i> (-)</p>
Fortes capacités d'imitation	<p>(4)</p> <p>Menace d'imitation forte Effet des brevets positif <i>Expansion market effect</i> (+)</p>	<p>(3) Tunisie (2005-...)</p> <p>Menace d'imitation modérée Effet des brevets ambigu (+)/(-)</p>

Entre 1989 (date de son émergence), la menace d'imitation de l'industrie pharmaceutique tunisienne est passée de la case (1) à la case (2). Actuellement, elle est en transition progressive vers la case (3). Ainsi, l'impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologie semble ambigu. D'une part, les capacités d'imitation peuvent s'accroître à un rythme plus accéléré que le potentiel de protection des brevets ce qui induit à une situation similaire à la situation dans la case (4).

Dans ce cas, la brevetabilité génère un « *expansion market effect* » i.e. par un impact promoteur sur le transfert de technologies. D'autre part, si les capacités d'imitation s'accroissent à un rythme inférieur à celui de la protection du système de brevet, alors la menace d'imitation de l'industrie pharmaceutique tunisienne persiste dans la case (3).

Au final, il apparaît que l'impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologie pharmaceutiques en Tunisie demeure ambigu. Cette ambiguïté s'explique par l'influence de facteurs externes aux laboratoires pharmaceutiques tunisiens i.e. des facteurs liés à la qualité du SSNI et à son efficacité à développer un milieu attractif aux nouvelles technologies de pointe dans le secteur pharmaceutique.

Dans ce sens, la validation de la deuxième hypothèse de cette recherche, qui suppose que « *la brevetabilité des médicaments dynamise les transferts de technologies pharmaceutiques en Tunisie* », s'avère tributaire de la validité de la troisième hypothèse, selon laquelle « *les éléments du système sectoriel national d'innovation sont favorables au développement des capacités d'absorption, des transferts de technologie et de l'innovation pharmaceutique en Tunisie* ».

Cette troisième hypothèse a été précédemment analysée dans une approche théorique (cf. chapitre deuxième), où nous avons démontré que l'efficacité du système d'innovation est un déterminant de l'innovation d'une firme, d'une industrie, d'une économie. Tenant en compte les conclusions théoriques, la validité de cette hypothèse pour le cas de l'industrie pharmaceutique tunisienne est testée dans une approche complémentaire (plus approfondie) se basant, à la fois, sur l'analyse des forces et des faiblesses du SSNI en Tunisie et sur une étude comparative avec d'autres expériences internationales. L'interprétation des résultats de cette analyse fait l'objet du chapitre suivant.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Les données de l'enquête montrent une activité d'innovation pharmaceutique encore à stade embryonnaire de développement. Alors qu'environ 50% des laboratoires pharmaceutiques présents sur le marché sont *non-innovation seeking*, les laboratoires représentant les autres 50% (*innovation seeking*) présentent des potentiels et des performances d'innovation hétérogènes. Seuls trois laboratoires sont considérés comme innovants (deux laboratoires leaders et un laboratoire *catching-up*).

Sur un premier plan, l'insuffisance des ressources financières constitue l'obstacle majeur à l'incitation à l'innovation pharmaceutique au sein des laboratoires *innovation-oriented*. Sur un deuxième plan, l'analyse des caractéristiques de l'innovation pharmaceutique en Tunisie révèle une inefficience au niveau de l'exploitation des inputs de l'innovation i.e. au niveau des throughputs de l'innovation. Une incohérence entre les investissements en R&D et les performances de l'innovation est nettement perceptible au sein de bon nombre des laboratoires pharmaceutiques étudiés.

Ainsi, à l'état actuel, et sur le court terme, le brevet ne semble donc pas constituer un outil de protection du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Certes, sa significativité pour ces laboratoires dépend du développement de la menace d'imitation locale et des performances de l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

Mais, la nécessité ou le besoin de breveter se développe-t-il en conséquence au développement des performances de l'innovation ? Ou au contraire, c'est le besoin de breveter qui développe l'incitation à l'innovation ? Bien entendu, breveter est une stratégie de protection du capital-savoir, mais la décision de breveter dépend de nombreux autres facteurs en l'occurrence, la rentabilité économique inhérente à l'exclusivité, la menace d'imitation, le coût inhérent au dépôt et à la gestion du brevet. Sous l'effet conjugué des performances de l'innovation encore embryonnaires en Tunisie, ces facteurs confirment un effet négatif de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique endogène.

En effet, à ce stade actuel de son développement, c'est à travers l'accès aux technologies sophistiquées étrangères que l'industrie pharmaceutique tunisienne peut améliorer ses capacités et ses performances de l'innovation locale, sans lesquelles la transition d'une industrie de la production en une industrie de l'innovation ne puisse se produire. Or, la brevetabilité des médicaments augmente le coût de ces technologies, dont l'accessibilité via l'imitation est désormais restreinte aux molécules tombées dans le domaine public.

Dans ce sens, l'alternative qui se présente aux laboratoires pharmaceutiques tunisiens afin d'accéder à ces technologies et développer leurs capacités d'innovation, consiste à établir des coopérations de recherche avec les entités (laboratoires pharmaceutiques, universités, centres de recherche, etc.) exportatrices de technologies.

En revanche, autant d'éléments confirment la faible intensité technologique des coopérations vers les laboratoires pharmaceutiques tunisiens ainsi que l'orientation *production seeking* et *market-seeking* des IDE pharmaceutiques installés en Tunisie. Par l'implantation en Tunisie, ces IDE visent, en effet, la *valorisation* de leur capital-savoir existant plutôt que l'*accumulation* du capital-savoir. Ces investissements sont donc des *home-base-exploiting* IDE (exploitation plus efficace) plutôt que des *home-base-augmenting* (enrichissement et augmentation des recherches) (Kuemmerle, 1999).

Transformer l'industrie pharmaceutique tunisienne d'une destination attractive aux IDE *market seeking* en une destination attractive aux IDE *innovation seeking* est donc un enjeu majeur pour la Tunisie et selon lequel dépendrait la compétitivité de l'industrie pharmaceutique locale et donc sa survie face à une concurrence mondiale intensifiée. Ceci est d'autant plus réalisable que les laboratoires pharmaceutiques tunisiens disposent, premièrement, d'avantages attrayants pour que la coopération soit mutuellement profitable (un jeu gagnant-gagnant), deuxièmement, des capacités d'absorption suffisantes pour bénéficier de ces transferts et pouvoir intégrer les technologies dans leurs ressources internes.

L'accomplissement de cet objectif dépasse les seules frontières et stratégies des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie ; il s'étend à la pertinence du contenu et des instruments de la politique industrielle et de l'innovation, qui doit être définie de manière avisée. Elle-même s'intègre (dans) et dépend de l'efficacité du système national sectoriel d'innovation et de sa capacité à construire des avantages locaux (compétences)

attractifs aux technologies étrangères avancées, et donc, favorable au développement de l'innovation pharmaceutique locale. C'est à la discussion de la réalisabilité de ces objectifs que le chapitre suivant est consacré.

6- CHAPITRE SIXIEME

FORCES ET FAIBLESSES DU SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE ET PERSPECTIVES DE « DECOLLAGE » DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE LOCALE

« Etre réaliste, c'est préférer une réforme modeste, qui en permet une autre, à un miracle impossible »

Habib Bourguiba (1903–2000)

INTRODUCTION

En dépit des efforts déployés par la Tunisie pour renforcer son système sectoriel d'innovation (et plus globalement son système national d'innovation), l'étude des performances de l'innovation à l'échelle de l'industrie (études du SSNI cf. chapitre troisième) et à l'échelle des laboratoires pharmaceutiques (cf. chapitre cinquième) en Tunisie, montrent que les performances d'innovation pharmaceutiques en Tunisie demeurent à un stade de développement encore embryonnaire. Malgré certains atouts incontestables, l'activité de R&D et d'innovation dans le secteur pharmaceutique en Tunisie semble, en effet, entravée par nombre de facteurs internes et externes aux laboratoires pharmaceutiques.

Parmi ces facteurs, la brevetabilité des médicaments apparaît au cœur des enjeux qui se posent récemment à l'industrie pharmaceutique tunisienne. La nature et le potentiel de leur impact sur l'innovation locale dépendent de la trajectoire que trace le SSNI en Tunisie en matière d'incitation et de développement des capacités d'innovation endogène et exogène. Identifier les opportunités susceptibles de stimuler le développement du SSNI en Tunisie et les goulots d'étranglement qui s'y opposent, passe par une analyse des forces et faiblesses de ce système et qui sera

appuyée par une étude comparative des expériences d'autres pays en matière de construction et de catching-up de SNI et de brevetabilité des médicaments.

L'objectif de cette analyse est, non seulement de souligner les forces et les faiblesses du SSNI en Tunisie, mais également de cerner les menaces et les opportunités qui se posent à l'innovation pharmaceutique en Tunisie dans un contexte réglementaire, politique et économique en transformation (6.1). Les conclusions tirées de cette étude, conjuguées aux enseignements tirés de la brevetabilité des médicaments dans quelques pays émergents, nous permettraient de définir un ensemble de recommandations susceptibles de renforcer les atouts et pallier les faiblesses du système pharmaceutique d'innovation en Tunisie (6.2).

6.1- UN BILAN MITIGE DU SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION EN TUNISIE

Afin d'analyser l'efficacité du SSNI en Tunisie à promouvoir l'innovation pharmaceutique locale (tant à travers la consolidation des capacités d'innovation endogènes qu'à travers l'accroissement des transferts de technologies croisés entre institutions nationales et surtout en provenance de l'étranger), nous reprenons les éléments descriptifs présentés du chapitre troisième et les étudions dans une perspective analytique en vue d'en extraire les forces et les faiblesses et donc de dresser un bilan d'évaluation du SSNI en Tunisie.

Etant donné que les atouts ont été présentés au fur et à mesure de la présentation de ce système (*cf.* chapitre troisième), dans ce paragraphe, l'accent est plus mis sur l'identification des lacunes. Celles-ci peuvent être répertoriées en deux catégories : des lacunes qui influencent les capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (6.1.1) et des lacunes qui influencent la qualité de l'environnement des affaires dans sa globalité (6.1.2).

6.1.1-Efficacité des éléments liés aux capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Les éléments liés aux capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie réfèrent aux inputs de l'innovation et regroupent l'ensemble des éléments qui influencent directement l'activité d'innovation. Il s'agit donc des composantes intégrées et exploitées dans le processus de la R&D afin de produire des inventions. Nous analysons, en particulier, la qualité des ressources humaines (6.1.1.1) et des ressources financières (6.1.1.2).

6.1.1.1- Le paradoxe des compétences humaines en Tunisie

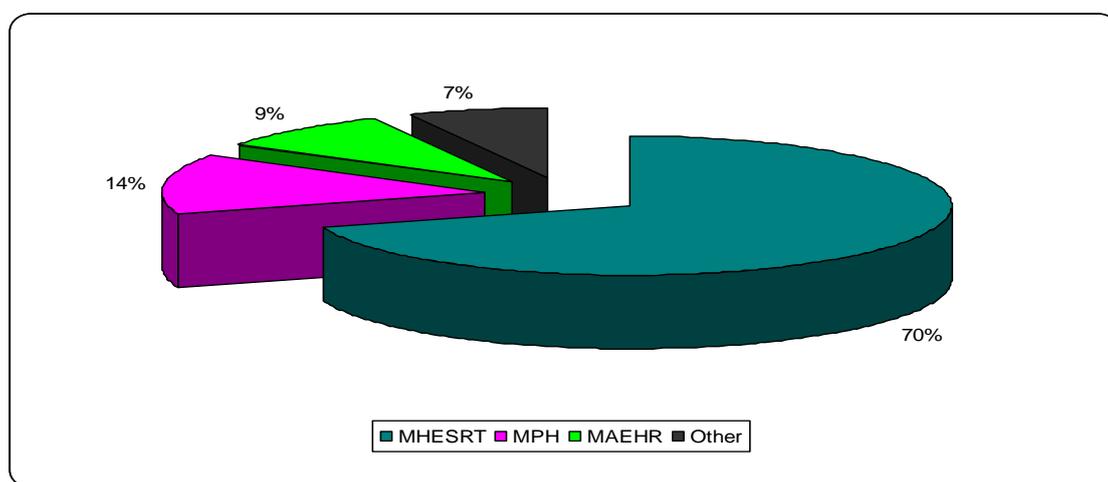
L'analyse de la politique de l'éducation et de la formation en Tunisie montre que l'Etat tunisien place parmi ses objectifs prioritaires, l'amélioration de la qualification des compétences humaines, laquelle permettrait la maîtrise et le développement de nouvelles technologies. Si cette politique s'est traduite par l'augmentation du nombre de

chercheurs et d'institutions universitaires de recherche (6.1.1.1.1), l'efficacité de cette politique se révèle nuancée étant donné la persistance de lacunes au niveau de la qualité des ressources humaines formées en Tunisie (6.1.1.1.2).

6.1.1.1.1- Les ressources humaines tunisiennes : un atout pour l'innovation pharmaceutique locale

L'intérêt accordé par l'Etat tunisien au développement de la R&D académique apparaît dans le budget important consacré à l'éducation (graphique 6.43).

Graphique 6.43 Distribution des dépenses de R&D sur les ministères en Tunisie en % (2005)



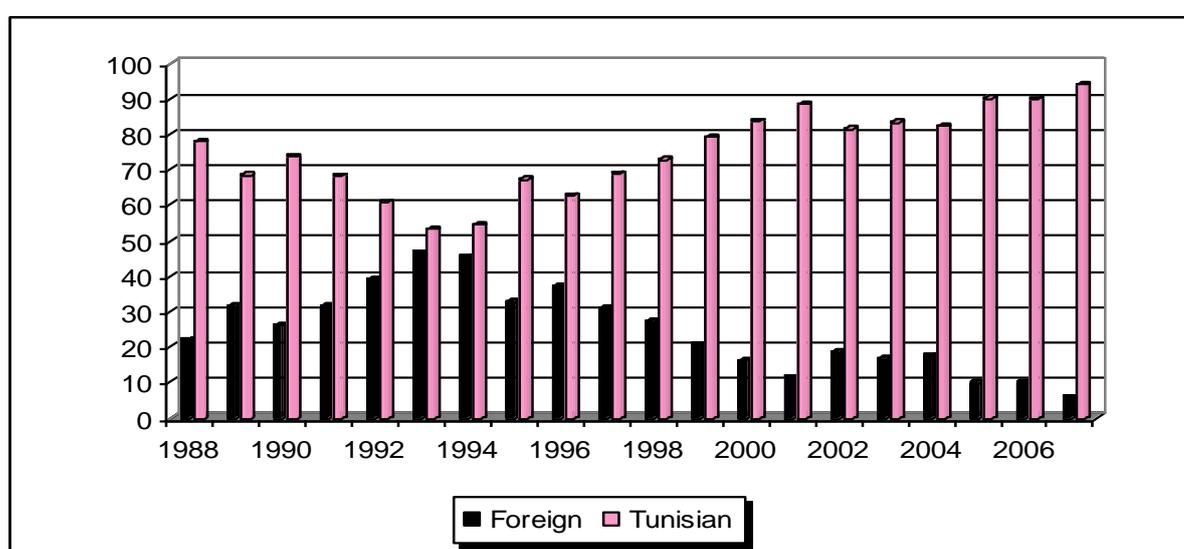
Source : à partir de MESRST, (2006a)

En effet, la part du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et de la technologie dans les dépenses publiques de R&D s'élève à 70%, ce qui dépasse largement la part consacrée à d'autres ministères tels que le ministère de la santé publique (14%). Le budget de l'Etat accordé à l'enseignement supérieur est axé sur le financement des ressources humaines (rémunération des enseignants, chercheurs, administratifs et fonctionnaires universitaires) et matérielles (aménagement de l'infrastructure ; acquisition de nouveaux équipements pour les établissements d'enseignement et les laboratoires et unités de recherche notamment de nature

expérimentale tels que ceux au sein des écoles d'ingénieurs, de la faculté de pharmacie, des facultés de médecine¹⁷⁶).

Sur un autre plan, la qualité de la formation assurée par les universités tunisiennes, notamment la faculté de pharmacie de Monastir, est affirmée par le nombre important d'étudiants étrangers (Graphique 6.44).

Graphique 6.44 Répartition des étudiants tunisiens et étrangers en pharmacie (en %) (1988-2008)



Source : à partir des données de la faculté de pharmacie de Monastir

Comme démontré sur le graphique ci-dessus, le pourcentage d'étudiants étrangers a représenté environ 45% du total des étudiants de la faculté de pharmacie entre 1992 et 1994. Mais, sur les 15 dernières années, ce pourcentage a nettement diminué ce qui peut s'expliquer tant dans une optique de la faculté de pharmacie (priorité donnée aux étudiants tunisiens afin d'accroître les capacités d'absorption des nouveaux bacheliers) que dans une optique des étudiants étrangers mêmes (recul de l'attractivité de la Tunisie comme destination privilégiée pour des études en sciences pharmaceutiques¹⁷⁷).

¹⁷⁶ D'autres dépenses, courantes (stylos, papiers, craies, etc.) sont par contre assurées par les universités mêmes à travers les frais d'inscription collectés auprès des étudiants.

¹⁷⁷ La structure des étudiants étrangers par nationalité d'origine montre une forte domination d'étudiants marocains. Le développement récent de la qualité de la formation en sciences pharmaceutiques au Maroc peut expliquer le recul du nombre d'étudiants étrangers à la faculté de pharmacie de Monastir.

Bien que l'analyse des éléments du SSNI soit éclairante en termes de la qualité des universités tunisiennes dans le domaine de la pharmacie, une étude dans une optique émanant des laboratoires pharmaceutiques même est requise afin de pouvoir évaluer la qualification des ressources humaines « produites » par ces universités.

Sur ce plan, l'analyse de contenu des réponses données par les laboratoires pharmaceutiques enquêtés pour identifier les atouts et les lacunes liés à l'innovation pharmaceutique en Tunisie, révèle que les ressources humaines sont évoquées comme la force motrice de l'industrie pharmaceutique locale (Tableau 6.70).

Tableau 6.70 Les ressources humaines : un atout affirmé pour l'innovation pharmaceutique en Tunisie

Variable	Fréquence d'apparition
Ressources humaines	16
Compétences humaines	6
Capital humain	1
Nombre de laboratoires	25

Ainsi, selon 25 parmi les 27 laboratoires enquêtés, les ressources constituent l'atout principal de l'industrie pharmaceutique tunisienne de par leur niveau de formation satisfaisant et surtout leurs capacités d'apprentissage élevées :

« Les compétences humaines en Tunisie sont qualifiées ce qui explique d'ailleurs leur bonne réputation internationale. Nos étudiants qui poursuivent leurs études approfondies (masters, doctorat) dans des universités européennes et américaines de renommée, disposent d'une formation initiale satisfaisante et surtout de capacités d'adaptation et d'apprentissage qui leur permettent de réussir et en général avec de bons classements ». Certaines lacunes nuancent tout de même la qualité des compétences humaines en Tunisie. C'est ce qui constitue leur paradoxe.

6.1.1.1.2- Les lacunes liées aux ressources humaines tunisiennes

Sur un premier plan, les universités tunisiennes ne sont pas parmi les mieux classées à l'échelle mondiale. En effet, selon le classement de 2010 de l'université de Shanghai de 8887 universités mondiales, la première université tunisienne à l'échelle nationale (Université de Sousse) est classée 6719^{ème} sur les 8887 universités (selon le « *the 2010 Academic Ranking of World Universities – ARWU* ») (Tableau 6.71).

Tableau 6.71 Classement des universités tunisiennes et maghrébines selon l'ARWU

Université	Pays	Rang
Université américaine du Caire	Egypte	466
Université du Caire	Egypte	647
Mansoura University	Egypte	975
Cadi Ayyad University	Maroc	1359
Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen	Algérie	3509
Université de Khartoum	Soudan	3363
Université de Garyounis	Lybie	4389
Université de Nouakchott	Mauritanie	5386
Alfateh University	Lybie	6298
L'Université de Sousse	Tunisie	6716
Université de Tunis El Manar	Tunisie	6729
Université de Sfax	Tunisie	6996
Université 7-Novembre de Carthage	Tunisie	7190
Université de Monastir	Tunisie	7340
Université de Tunis	Tunisie	7365
Université de Gabès	Tunisie	7395
Université de La Manouba	Tunisie	7560
Université d'Ez-Zitouna	Tunisie	7791
Université Libre de Tunis	Tunisie	8408

Université de Kairouan	Tunisie	8541
Université de Gafsa	Tunisie	8645
Université de Jendouba	Tunisie	8887

A l'échelle régionale, les universités tunisiennes sont devancées par de nombreuses universités de l'Afrique de Nord, soit 22 universités égyptiennes (sur 32), 14 marocaines (sur 26), 23 algériennes (sur 46) et 3 soudanaises.

Les critères d'évaluation se rapportent à la qualité de l'enseignement, les compétences du corps enseignant, le nombre et la qualité des publications et la productivité (définie comme le rapport entre les deux premiers critères et la taille de l'institution universitaire)¹⁷⁸.

Ce classement est certes en désaccord avec le budget consacré par l'Etat tunisien à l'éducation et l'enseignement et est contradictoire avec les objectifs et le contenu d'une politique industrielle axée sur la promotion de la technologie et de l'innovation. Ce résultat est, certes, contradictoire avec le budget important consacré par l'Etat tunisien à l'enseignement supérieur (*cf.* chapitre troisième).

L'analyse du cursus universitaire en sciences pharmaceutiques montre que l'accent est plus mis sur la pharmacie d'officine et la pharmacie hospitalière, dans la mesure où les enseignements des pratiques de la pharmacie industrielle font partie des modules optionnels tant au niveau de la 4^{ème} que de la 5^{ème} année d'études. La 6^{ème} année d'études est consacrée, dans son intégralité, aux stages d'exercice a pour objectif de mieux adapter la formation académique aux besoins du marché de travail.

Les stages prévus tout au long de la formation en pharmacie sont censés mieux cibler la formation académique sur le marché du travail en la complétant par une formation pratique plus diversifiée et de plus longue durée. Les stages d'exercice en pharmacie

¹⁷⁸ La pertinence du classement de Shanghai a, par contre, fait l'objet de critiques (**Billaut et al., 2010**). En effet, à titre d'exemple, le critère « qualité de l'enseignement » est mesurée par une seule variable : le nombre d'anciens étudiants ayant reçu un prix Nobel ce qui ne constitue pas un critère fiable d'évaluation autant que l'intégration des nouvelles technologies et l'amélioration de leur maîtrise dans les universités.

sont censés fournir aux étudiants la possibilité d'appliquer leurs connaissances théoriques et de les préparer leur insertion dans la vie professionnelle.

Durant le cursus universitaire, cinq stages d'exercice sont, en effet, obligatoires pour la validation des études. Les deux premiers, de six semaines chacun, s'imposent à la fin de la 2^{ème} et de la 4^{ème} année d'études. Alors que les stages hospitalier et officinal sont obligatoires et s'étendent respectivement à 12 et 24 semaines, le stage en industrie pharmaceutique est optionnel en alternative avec un stage en biologie (au sein des laboratoires d'analyses médicales)¹⁷⁹. Ceci confirme de nouveau l'accent accordé à la formation en pharmacie officinale et hospitalière aux dépens de la pharmacie industrielle.

L'analyse des résultats de l'enquête permet de mieux cerner les faiblesses des ressources humaines tunisiennes dans le domaine pharmaceutiques. Sur ce plan, l'accent est de nouveau mis sur l'inadéquation entre les ressources humaines formées dans les universités et les besoins de l'industrie pharmaceutique locale. Ceci résulte des faibles interactions entre l'université et l'industrie pharmaceutique ; celles-ci s'avèrent faible contenu scientifique dans la mesure où elles se résument à l'encadrement professionnel des projets de fin d'études, aux stages d'exercice, etc. (Tableau 6.72).

Tableau 6.72 Champs d'interactions entre l'université et les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Champ d'interaction	Fréquence d'apparition
Stages – accueil de stagiaires	24
Manifestations scientifiques	3
Financement des projets de recherche d'étudiants en cycle supérieur (Master, Doctorat, Post Doctorat)	2
Coopérations avec des écoles de biotechnologies	1
Assurer des cours universitaires	1
Nombre de laboratoires	24

¹⁷⁹ Annexe -6.10-

L'aspect majeur des interactions entre les laboratoires pharmaceutiques et les universités tunisiennes apparaît, en effet, dans l'accueil de stagiaires en pharmacie, en biologie, en chimie, etc. Bien que les stages permettent aux étudiants de compléter leur formation académique par une expérience pratique nécessaire pour l'application industrielle de leur connaissance, dans la réalité, les stages effectués par les étudiants tunisiens demeurent peu bénéfique en termes d'insertion des stagiaires dans l'activité industrielle du laboratoire.

Ceci d'autant plus qu'il s'agit de l'activité de la R&D, pour bien de raisons, dont la confidentialité des données relatives à cette activité et les risques de gaspillage inhérents à l'implication de stagiaires non expérimentés dans le développement de médicaments. Ainsi, « pour la plupart des étudiants, les stages sont simplement un moyen de valider leur diplômes », ils se présentent donc comme une formalité qui ne remplit pas (toujours) son objectif d'initiation à l'activité professionnelle. Ceci s'explique par l'inadéquation des stages professionnels organisés par les universités tunisiennes. En effet, en dépit de la révision du cursus du diplôme de doctorat en pharmacie, celui-ci demeurent faiblement ciblé sur l'expérience pratique.

En dépit de leurs capacités d'apprentissage élevées (*cf.* chapitre cinquième), la qualité des compétences humaines tunisiennes dans le domaine pharmaceutique demeure pénalisée par une formation à fort contenu académique ce qui reflète un clivage entre la formation assurée à l'université et la formation sollicitée par l'industrie i.e. un clivage entre l'offre et la demande des ressources humaines pharmaceutiques en Tunisie. Si la « formation sur le tas » qu'assurent les laboratoires pharmaceutiques aux compétences humaines nouvellement recrutées permettent de suppléer à cette inadéquation en réadaptant leur formation initiale aux besoins spécifiques de chaque industriel, elle se traduit, toutefois, par des coûts supplémentaires matériels¹⁸⁰ et en termes de temps.

Par ailleurs, certains laboratoires semblent plus impliqués dans la coopération avec les universités. Ceci apparaît dans le financement de projets de recherche d'étudiants en cycle supérieur (Master, Doctorat, Post Doctorat). C'est le cas des laboratoires *Médis* qui conclut des contrats de recherche avec des étudiants en chimie, biologie, pharmacie,

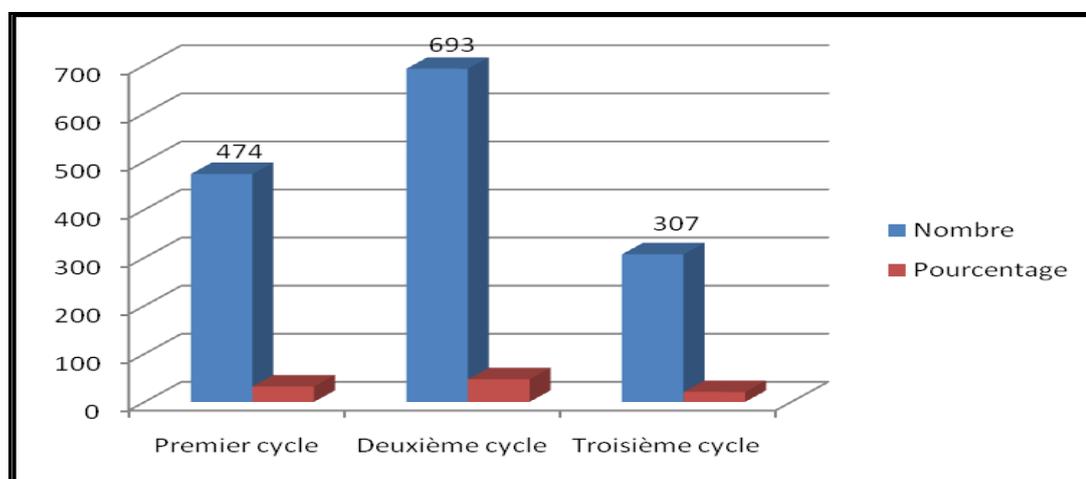
¹⁸⁰ Il s'agit de coûts financiers liés à la formation professionnels des nouveaux recrutés et aussi aux éventuels échecs.

sous forme de financement et de l'offre d'une opportunité de l'expérimentation industrielle de leurs recherches académiques et scientifiques. Des contrats semblables sont actuellement en cours de mise en place entre ce laboratoire et l'Institut de Biotechnologie de *Sidi Thabet* portant sur des recherches doctorales et postdoctorales en biotechnologies appliquées à la pharmacie.

De façon générale, l'accent mis sur la formation en pharmacie d'officine aux dépens de la pharmacie industrielle et universitaire s'oppose à la politique industrielle qui met l'accent (dans les textes de loi) sur la promotion de la R&D pharmaceutique. Ce fait, confirmé par la faiblesse du nombre d'étudiants en troisième cycle, contribue à l'accélération de deux phénomènes : la régression du nombre d'étudiants tunisiens en pharmacie et la fuite des cerveaux vers l'étranger. Dans ce cadre, selon les statistiques du MESRST, environ 21% des étudiants diplômés en sciences pharmaceutiques en Tunisie optent intègrent des laboratoires de recherche et des universités à l'étranger en vue d'approfondir leurs études en master, doctorales postdoctorales. De même, nombreux chercheurs tunisiens en sciences pharmaceutiques intègrent des laboratoires pharmaceutiques étrangers, notamment dans des pays développés (notamment en Europe [75,5%] au Canada et aux Etats-Unis [4,5%]).

Cette « *fuite de cerveaux* » explique, dans une grande mesure, le faible nombre d'étudiants en troisième cycle en sciences pharmaceutiques en Tunisie par rapport au nombre de diplômés du deuxième cycle (graphique 6.45).

Graphique 6.45 Répartition des étudiants en pharmacie par cycle d'études (2006/2007)



Source: à partir de MESRST (2008)

En 2007, le nombre d'étudiants en troisième cycle représente environ 25% du nombre de diplômés pour l'année précédente. Ceci signifie qu'une faible partie des étudiants en pharmacie poursuivent des études de troisième cycle ; la majorité s'orientant vers le marché du travail¹⁸¹.

Par ailleurs, d'autres pays en développement sont aussi une destination récemment privilégiée des pharmaciens chercheurs tunisiens ; les pays du Golfe à revenus élevés (20%). L'immigration vers les pays du Golfe est un jeu gagnant-gagnant permettant d'une part aux pharmaciens chercheurs tunisiens de bénéficier des ressources financières, matérielles, et infrastructurelles propices à l'innovation offertes par ces pays d'accueil, d'autre part, à ces pays bénéficier des compétences humaines requises (MESRST, 2006a).

Ce phénomène pointe de nouveau des problèmes de financement de l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

6.1.1.2- Des problèmes de financement de l'innovation pharmaceutique en Tunisie

L'analyse des données de l'enquête met en exergue l'insuffisance des ressources financières comme une entrave à l'innovation pharmaceutique en Tunisie (6.1.1.2.1). Nombreux facteurs externes pénalisent les capacités financières des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, liée à l'inefficacité du système financier tunisien dans le financement de l'innovation (6.1.1.2.2), à une politique de santé, en partie, contraignante (6.1.1.2.3), à un marché local fortement concurrentiel (6.1.1.2.4), à des exportations limitées sur les marchés occidentaux (6.1.1.2.5).

6.1.1.2.1- Les ressources financières : une contrainte affirmée par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

L'insuffisance des ressources financières consiste un obstacle majeur à l'innovation pharmaceutique dans les PED en général, étant donné les coûts élevés de la R&D mais aussi de la prospection des marchés, de promotion, de commercialisation, etc. de la

¹⁸¹ Ce pourcentage comprend tous les étudiants en troisième cycle qui ne sont pas tous diplômés de la faculté de pharmacie de Monastir.

prospection du marché : « Ce secteur (pharmaceutique) est rentable et il représente 8% du PNB du pays. Cependant, le problème est toujours le même. Les ressources financières sont trop faibles pour réaliser des essais cliniques » (Dr. Hassen Youssef Muti – Directeur de R&D aux laboratoires *Dar El Dawa* – Jordanie).

Cette idée est confirmée à travers l'enquête, pour le cas de la Tunisie, dans la mesure où 23 parmi les 25 laboratoires concernés par cette question (ceux qui sont déjà entrés en production), évoquent les ressources financières comme une lacune qui pénalise les investissements pharmaceutiques et exercent donc un impact négatif sur l'incitation à l'innovation locale (Tableau 6.73).

Tableau 6.73 Fréquence d'apparition de la variable ressources financières comme entrave à l'innovation pharmaceutique en Tunisie

	Fréquence d'apparition
Ressources financières	14
Moyens financiers	8
Capacités financières	1

Les capacités financières des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont fortement influencées par la qualité du système tunisien de financement de l'innovation.

6.1.1.2- Efficacité du système tunisien de financement de l'innovation remise en cause

L'entrave financière s'impose toujours en dépit de la politique de l'Etat ayant pour objectif la consolidation des capacités financières des entreprises innovantes, aussi bien via la mise en place d'options diversifiées et modernes de financement des projets innovants, en l'occurrence, les crédits bancaires, le capital-risque, les primes de recherche, d'investissement, de mise à niveau, que via l'allègement de leurs charges fiscales, salariales, de formation, etc. L'accent est mis sur la promotion des investissements innovants, exportateurs, à forte valeur ajoutée, dans des domaines prioritaires, notamment celui de la santé.

Malgré l'effort de l'Etat dans la diversification des moyens de financement de l'innovation, la pertinence du système financier tunisien est relativisée. Sur un premier plan, ceci s'explique par les exigences rigoureuses i.e. garanties financières contraignantes demandées aux entreprises en quête de financement. Ces garanties s'articulent autour de l'existence de fonds propres suffisants, du niveau des capacités de remboursement, de la prospection du projet objet de financement, etc. Or, ce sont des garanties qui échappent aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, étant en majorité des PME à capacités de financement interne modeste.

Sur un deuxième plan, si les aides publiques à la R&D -plafonnées à des niveaux fixes pour tous les secteurs technologiques- sont encourageantes à l'investissement dans certains secteurs d'activité, elles demeurent faibles pour l'industrie pharmaceutique où les coûts de la R&D sont élevés.

6.1.1.2.3- Politique de santé promotrice de la demande mais contraignante à l'offre

Au même titre que les compétences humaines, la politique de santé semble générer des effets contradictoires sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. En effet, d'une part, la généralisation des services de santé dans tout le territoire tunisien et la mise en place d'une culture sanitaire moderne contribuent à l'accroissement de la demande locale et donc de la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, qui contribue à son tour, à l'accroissement de leurs capacités financières. Ceci est certes un facteur nécessaire (bien que non suffisant¹⁸²) à l'investissement en R&D et en innovation.

D'autre part, la politique de « démocratisation » du médicament, qui a pour objectif de maîtriser le niveau des prix des médicaments sur le marché local et donc d'assurer une meilleure accessibilité aux médicaments, pose une contrainte de coûts aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, ce qui se répercute négativement sur leurs marges de revenus et donc sur leur rentabilité. En effet, alors que leurs marges sont restreintes, les coûts des matières premières (en quasi-totalité importées de l'étranger) s'accroissent en

¹⁸² Des capacités financières élevées n'impliquent pas forcément des investissements plus importants en R&D ; l'engagement en innovation dépend de la stratégie de la firme et dans quelle mesure elle est innovation-orientée. En revanche, une firme innovation-orientée requiert nécessairement des ressources financières suffisantes pour investir en innovation.

raison tant de l'inflation que de la dépréciation du dinar tunisien par rapport aux monnaies de facturation.

Afin de subsister sur un marché concurrentiel, les laboratoires pharmaceutiques tunisiens se livrent à « *une course aux matières premières à prix compétitifs* », qui ne sont, pourtant, pas toujours compatibles avec les normes de qualité fixées par les institutions tunisiennes de contrôle. Dans ces conditions, les laboratoires pharmaceutiques tunisiens se trouvent face à une double contrainte : une contrainte de qualité et une contrainte de prix. « *Par cette politique, l'Etat pense œuvrer pour le bien être de la société. Or, en même temps, il exerce une pression financière sur les industriels tunisiens. Le résultat : certains laboratoires (les moins compétitifs) vont être contraints à quitter la course. C'est ce qui s'est passé à Megdich Pharma* ».

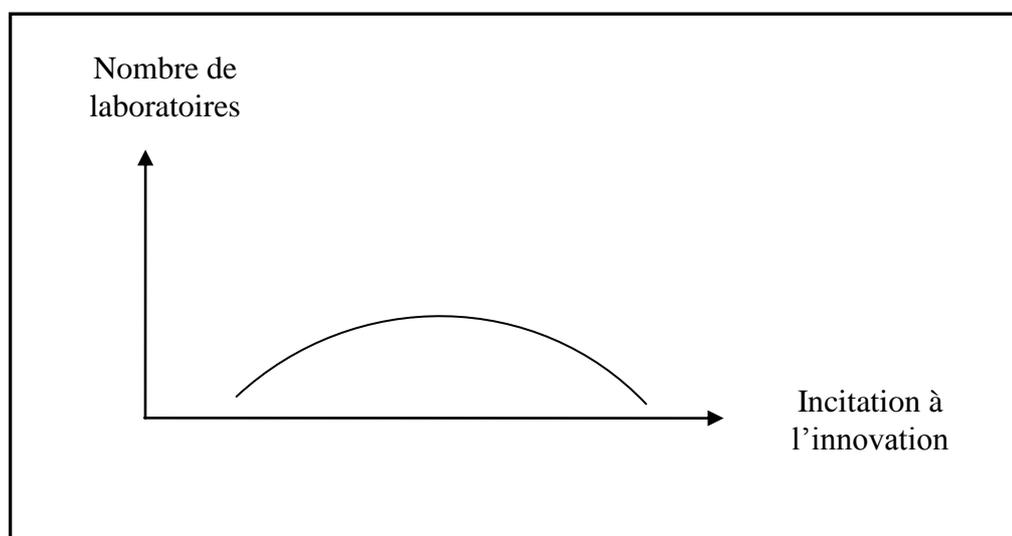
Dans ces conditions, les stratégies des laboratoires pharmaceutiques tunisiens seraient axées sur des objectifs de rentabilité à court terme i.e. concrétisés par des stratégies de valorisation de leur capital savoir existant aux dépens des objectifs de compétitivité structurelle i.e. d'accumulation du capital-savoir en vue de l'innovation. Cette contrainte émanant de la politique publique tunisienne est consolidée par la concurrence accrue sur le marché pharmaceutique local et qui pèse également la rentabilité financière des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

6.1.1.2.4 Marché local fortement concurrentiel : impact négatif sur le retour sur investissement

La croissance soutenue d'une demande locale solvable est inéluctablement un facteur favorable à la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Si cette demande solvable permet de contrebalancer, en partie, l'exigüité du marché tunisien (en termes de taille), son effet positif est pénalisé par une concurrence accrue sur le marché local, exercée tant par des industriels installés en Tunisie que par des laboratoires étrangers (exportateurs vers la Tunisie). Cette concurrence est nettement plus prononcée sur le marché des médicaments à usage humain, où 26 laboratoires se concentrent sur un nombre limité de classes thérapeutiques (environ une dizaine). Ceci se répercute sur le retour sur investissement de ces laboratoires ainsi que sur leurs tailles (étant en effet en quasi-totalité des PME).

Dans ces conditions, nous observons un « *encombrement des producteurs par classe thérapeutique* » (Fuguet et al., 2006) qui se traduit par un accroissement des coûts fixes et une baisse des capacités de production et donc une baisse du retour sur investissement. L'absence de réglementation qui restreint le choix de la classe thérapeutique, sous l'effet conjugué de la brevetabilité des médicaments, accroît la concentration ou l'encombrement des laboratoires pharmaceutiques tunisiens par classe thérapeutique. Cet effet négatif sur la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques se répercute sur leurs capacités financières, et donc, sur leurs capacités intrinsèques d'innovation et donc sur leur incitation à l'innovation (schéma 6.12).

Schéma 6.12 Impact du nombre de producteurs sur l'incitation à l'innovation



La logique illustrée dans ce graphique est que la concurrence (mesurée par le nombre de producteurs présents sur le marché) est facteur d'incitation à l'innovation jusqu'à un seuil donné, à partir duquel il se transforme en un frein à l'innovation de par les impacts négatifs sur le retour sur investissement. Parmi les stratégies permettant de suppléer ce goulot d'étranglement est l'extension des ventes sur le marché international. Cependant, la pertinence de cette stratégie est subordonnée à la qualité des médicaments fabriqués par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

6.1.1.2.5- Des marchés d'exportation restreints

Dans une optique de prix, les exportations pharmaceutiques tunisiennes sont les plus compétitives dans la région de l'Afrique du Nord. Les génériques fabriqués en Tunisie sont largement moins chers que ceux fabriqués au Maroc ; l'écart varie entre 30% à 70%¹⁸³ (CFDE, 2009). Cet écart est de 60% par rapport aux médicaments français. L'accessibilité financière des médicaments tunisiens est donc plus importante, ce qui les avantagerait sur les marchés étrangers. Cette caractéristique est en mesure de favoriser les exportations pharmaceutiques tunisiennes et donc de contrebalancer les effets négatifs de l'exiguïté relative du marché local et les contraintes financières qui en découlent.

En outre, la réglementation rigoureuse en matière de bonnes pratiques de fabrication des médicaments en Tunisie constitue un facteur qui favorise les exportations pharmaceutiques tunisiennes. La qualité des médicaments tunisiens est en effet confirmée par des organisations internationales telles que l'OMS. Sous l'effet conjugué de l'accord de libre-échange signé avec l'Union européenne et son emplacement géographique stratégique, la qualité des médicaments tunisiens constitue un facteur en mesure de favoriser les exportations pharmaceutiques tunisiennes sur le marché européen, maghrébin, de l'Afrique sub-saharienne et du Moyen-Orient.

En dépit de ces avantages et hormis certaines périodes d'expansion ponctuelles, les exportations pharmaceutiques de la Tunisie demeurent en général limitées, ne représentant que 7% de la production locale. Ces périodes d'expansion correspondent à des situations géopolitiques particulières, telles que l'instabilité politique en Irak et récemment en Lybie. Globalement, la France est le premier pays importateur pharmaceutique de la Tunisie en raison de l'importance des opérations de sous-traitance. En dehors de cette stratégie, les exportations de produits autonomes vers l'Europe demeurent limitées, ce qui s'explique par l'inadéquation des médicaments tunisiens aux standards européens. Ceci apparaît donc paradoxal avec l'idée précédemment développée en faveur de la qualité des médicaments fabriqués en Tunisie. En fait, ce dilemme s'explique par le fait que la qualité d'un médicament

¹⁸³ Ces chiffres découlent de l'étude élaborée, en 2009, par la Commission des Finances et de Développement Economique de la Chambre des représentants (CFDE) sur le prix de médicament au Maroc. Cette même étude montre qu'au même titre que les génériques, les principes fabriqués localement sous licence sont respectivement de 30 % et de 70% plus chers au Maroc qu'en Tunisie.

générique est évaluée selon deux critères : un critère de sécurité sanitaire (conformité aux normes de sécurité) et un critère de bioéquivalence¹⁸⁴ (conformité avec la composition exacte du princeps).

Alors que le premier critère est assuré en Tunisie, le deuxième n'est pas obligatoire, en ce sens que la réglementation tunisienne sur les génériques n'exige pas la condition de bioéquivalence avec le médicament princeps pour qu'une AMM soit accordée. « *La condition de bioéquivalence est susceptible de donner plus de crédibilité à la qualité des médicaments tunisiens et donc d'accroître leur accessibilité aux marchés européens, plus réguliers, plus étendus, à demande solvable* » (Dr. Attia – Laboratoires Médis). En effet, l'analyse de la structure des exportations pharmaceutiques de la Tunisie, à travers les données de l'enquête, révèle deux faits. Le premier consiste en la faible part des exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie par rapport à leurs chiffres d'affaires, soit une moyenne de 8,31%¹⁸⁵ (Tableau 6.74).

Tableau 6.74 Exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Pourcentage du CA à l'export	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 1	4	19%
De 1 à 2	3	14%
De 2 à 5	1	5%
De 5 à 10	4	19%
De 10 à 20	4	19%
De 20 à 50	5	24%
50 et plus	0	0%
TOTAL OBS.	21	100%
Minimum = 0, Maximum = 25		
Somme = 177		
Moyenne = 8,43 Ecart-type = 8,31		

¹⁸⁴ En pharmacocinétique (l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament), la bioéquivalence désigne l'équivalence biologique de deux préparations distinctes d'un même médicament. Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils contiennent les mêmes doses des mêmes composants et produisent les mêmes effets thérapeutiques dans l'organisme (Birkett, 2003). Selon la note de conseil éditée à Londres le 26 Juillet 2001 par le Comité des Produits Médicamenteux Propriétaires -CPMP- (the Committee for Proprietary Medicinal Products) en Europe et la FDA aux Etats-Unis, la bioéquivalence de deux versions du même médicament signifie l'absence d'une différence thérapeutique significative entre elles. Le recours à la notion de bioéquivalence pour l'approbation des médicaments génériques a été établi et généralisé par le Hatch-Waxman Act de 1984 (Mehl, 2006).

¹⁸⁵ Cette valeur est de 7% pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique tunisienne (selon les statistiques du Ministère de la Santé Publique). Cet écart entre les deux valeurs s'explique par les non réponses.

L'activité d'exportation concerne 21 laboratoires seulement, étant donné que la production de 4 laboratoires tunisiens est destinée exclusivement au marché local. Parmi ces laboratoires, les exportations des filiales étrangères sont légèrement supérieure à la moyenne globale, soit une moyenne de 10,5% alors que celles des 5 laboratoires tunisiens à participation étrangère dans le capital s'élève à 22% (Tableau 6.75).

Tableau 6.75 Performances d'exportation des laboratoires à participation étrangère

Pourcentage du CA à l'export	Nb. cit.	Fréq.
Moins de 1	0	0%
De 1 à 2	0	0%
De 2 à 5	0	0%
De 5 à 10	1	20%
De 10 à 20	1	20%
De 20 à 50	2	40%
50 et plus	1	20%
TOTAL OBS.	5	100%

Minimum = 5, Maximum = 50

Somme = 110

Moyenne = 22,00 Ecart-type = 16,81

La participation étrangère dans le capital des laboratoires pharmaceutiques tunisien facilite leur accès à de plus nombreux marchés d'exportation. A titre d'exemple, les laboratoires *Saiph* bénéficient d'une meilleure accessibilité au marché libyen et à ceux des pays du Golfe grâce à ses partenariats avec des firmes jordaniennes et des fonds libyens. Le deuxième fait consiste en la concentration des exportations pharmaceutiques tunisiennes sur des destinations restreintes (Tableau 6.76).

Ainsi, il s'avère que les principales destinations d'exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont l'Afrique subsaharienne, la Lybie et en général les pays du Maghreb. Les exportations pharmaceutiques tunisiennes semblent drainées par

des facteurs de proximité géographique et culturelle et des facteurs réglementaires (des normes de qualité moins exigeantes).

Tableau 6.76 Principales destinations des exportations des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Destination	Fréquence d'apparition
Afrique subsaharienne	10
Lybie	9
Maghreb	5
Algérie	5
Europe	4
Moyen Orient	3
Afrique de l'Ouest	3
Pays du Golfe	1
Mauritanie	1
Maroc	1
France	1
Canada	1
Nombre de laboratoires	21

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait des réponses multiples.

Bien que l'exportation se présente comme une stratégie permettant de remédier à l'exiguïté relative du marché pharmaceutique local, et donc à la contrainte du retour sur investissement, la concentration des laboratoires pharmaceutiques tunisiens sur un nombre de destinations limité est de nature à engendrer un effet « *d'encombrement par marché* ».

Cet encombrement, aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale, découle non seulement des lacunes inhérentes des capacités intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques, mais également de l'environnement des affaires dans lequel ils opèrent.

6.1.2-Efficacité des éléments liés à l'environnement des affaires en Tunisie

Analyser l'efficacité de l'environnement des affaires en Tunisie revient à analyser l'efficacité de la politique industrielle, publique, technologique en Tunisie i.e. analyser la pertinence de son contenu ainsi que l'efficacité de ses instruments. Dans cette perspective, l'accent est mis sur trois critères : la qualité de l'infrastructure (6.1.2.1), la pertinence du cadre légal et réglementaire (6.1.2.2) et l'efficacité de la dynamique technopolitaine (6.1.2.3).

6.1.2.1- Qualité de l'infrastructure en Tunisie

L'Etat tunisien a déployé des investissements notables pour le renforcement et l'amélioration de la qualité de l'infrastructure locale (cf. chapitre troisième). Alors que certains de ces investissements ont pour objet d'aménager un environnement des affaires propice à l'investissement en général i.e. à travers l'amélioration de la qualité de l'infrastructure logistique et de communication (6.1.2.1.1), d'autres sont plus ciblés sur la mise en place d'une infrastructure institutionnelle dont l'objet est d'apporter un encadrement actif aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie en vue de consolider leurs capacités d'innovation (6.1.2.1.2).

6.1.2.1.1- Une infrastructure logistique et de communication globalement favorable

Globalement, les atouts de la Tunisie au niveau de l'infrastructure logistique lui ont permis, en 2009, d'être classée première à l'échelle maghrébine et 60^{ème} dans une étude effectuée par la Banque Mondiale mesurant la performance logistique (IPL¹⁸⁶) dans 150 pays¹⁸⁷. Selon le *World Economic Forum*, la Tunisie est classée 37^{ème} sur 133 pays (WEF, 2009-2010). Ce classement, qui dénote de l'efficacité de la politique tunisienne en matière de modernisation des réseaux logistiques, est non seulement un facteur de

¹⁸⁶ « Cet indicateur est calculé sur la base de plusieurs critères d'évaluation : procédures de dédouanement, qualité des infrastructures, organisation du transport maritime, capacité à suivre et localiser les chargements « tracking », coût logistiques domestiques et respect des délais de livraison » (Ben Kraiem, 2010).

¹⁸⁷ Dans le cadre de cette même étude, le Maroc a été classé 94^{ème}, l'Egypte 97^{ème} et l'Algérie 140^{ème}.

consolidation de l'activité industrielle locale, mais également un facteur d'attractivité du pays vis-à-vis des investisseurs étrangers et donc de dynamisation du tissu industriel local. Ces constats sont confirmés par les laboratoires enquêtés qui évoquent en quasi-totalité la qualité de l'infrastructure logistique et de communication comme facteur favorable à l'innovation pharmaceutique en Tunisie (Tableau 6.77).

Tableau 6.77 Appréciation de la qualité de l'infrastructure logistique et de communication par les laboratoires enquêtés

Infrastructure	Fréquence d'apparition
Logistique	17
De communication	23
Nombre de laboratoires	27

D'après les analyse des données de l'enquête, il apparaît que la qualité de l'infrastructure de communication est mieux appréciée que celle de l'infrastructure logistique. Les critiques adressées à cette dernière proviennent de certains laboratoires localisés dans des zones de développement régional pour qui, la qualité de la liaison logistique avec les grandes villes est relativisée : « *l'inadéquation de l'infrastructure routière sur certains réseaux, se traduit parfois par des coûts suite à des incidents qui affectent la qualité des composantes sensibles aux vibrations telles que les substances chimiques, e.g. les réactifs* ».

Au niveau de l'infrastructure de communication, selon le rapport 2010/2011 du Forum Economique de Davos sur les Technologies de la Communication, la Tunisie a été classée à des rangs favorables sur 5 années consécutives. Ainsi, selon l'indice de préparation aux TIC « *Networked Readiness Index* », la Tunisie est classée 35^{ème} sur un ensemble de 138 pays et première à l'échelle maghrébine et africaine. Et en matière de succès dans la politique de promotion des TIC, la Tunisie a été classée au 6^{ème} rang parmi 138 pays.

6.1.2.1.2- Une efficacité nuancée de l'infrastructure institutionnelle

L'existence d'institutions d'appui à l'investissement et à l'innovation est une composante importante dans le système d'innovation. En revanche, ces institutions sont d'autant plus fiables à remplir leur rôle de levier de l'innovation qu'elles sont pensées plus en termes de qualité qu'en termes de quantité. Sur ce plan, le nombre important d'institutions administratives de contrôle et de veille (DPM, DIP, LNCM, etc.), de promotion à la recherche (ANPR), à l'investissement (API, FIPA), à l'exportation (Cepex)¹⁸⁸ liées directement ou indirectement au secteur pharmaceutique en Tunisie ne reflète pas forcément la pertinence du cadre institutionnel en termes de promotion de l'innovation. En effet, les résultats des données de l'enquête montrent que les interactions des laboratoires pharmaceutiques se limitent à un nombre limité de ces institutions (Tableau 6.78).

Tableau 6.78 Institutions tunisiennes évoquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et nature des interactions

Institution	Fréquence d'apparition	Nature de l'interaction
INNORPI	25	- Données sur les brevets de médicaments valides en Tunisie ; - Procédures de normalisation
DPM	25	- Données sur les AMM de médicaments déposées en Tunisie ; - Procédures d'obtention d'AMM
Cepex	21	- Prospection des marchés à l'export ; - Organisation de manifestations commerciales à l'étranger (participation à des foires et salons internationaux pour promouvoir de nouveaux marchés à l'export
API	2	- Informations sur les avantages d'investissement (communs et spécifiques).

¹⁸⁸ ANPR : agence nationale de promotion de la recherche ; API : agence de promotion de l'investissement ; FIPA (ou APIE) agence de promotion des investissements étrangers ; Cepex : centre de promotion des exportations.

FIPA	6	- Appui à l'installation des IDE - Informations sur l'évolution de la réglementation en vigueur en matière d'incitation à l'IDE
PhCT, LNCM, DIP	25	- Contrôle de qualité
INS	3	- Statistiques sur l'évolution de la structure de la population, des dépenses, etc. (des informations utiles pour mieux maîtriser la demande locale).
MSP	3	- Statistiques sur l'évolution épidémiologique dans le pays et informations sur les urgences sanitaires
CTC	14	- Résolution de problèmes techniques ponctuels - Tests de stabilité et de conformité aux normes
Nombre de laboratoires	25	Nombre de laboratoires

En outre, nous observons que ces interactions se limitent en majorité à des procédures administratives routinières et/ou à l'accès à des informations, telles que les brevets déposés et validés sur le marché tunisien, les procédures pour l'obtention d'une AMM, les conditions d'exportation, etc. Parmi les lacunes majeures du fonctionnement de ces institutions, les laboratoires évoquent des entraves à l'accessibilité aux données sollicitées.

De plus, les laboratoires pharmaceutiques enquêtés évoquent des problèmes liés à la qualité de l'information communiquée par ces institutions, notamment en termes de transparence. A titre d'exemple, l'abolition du monopsonne d'importations de la PhCT est une information qui circule de façon informelle auprès des laboratoires pharmaceutiques enquêtés. En revanche, l'absence d'information formelle par les autorités concernées à ce propos reflète un manque de transparence au niveau de l'évolution de la réglementation du secteur en Tunisie et crée un climat d'incertitude qui s'ajoute aux risques liés à l'investissement et à l'innovation pharmaceutique locale, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une réforme susceptible d'engendrer un bouleversement de

l'industrie pharmaceutique tunisienne, au niveau de la structure des prix, de celle du marché, etc.

Alors que certaines de ces entraves sont d'ordre financier (accès payant à certaines statistiques), d'autres relèvent de problème bureaucratie. Ce problème apparaît surtout au niveau des procédures d'octroi des AMM. Outre les exigences en termes de qualité (e.g. tests des échantillons), la longueur de ces procédures s'explique par un problème d'encombrement étant donné le nombre importants de dossiers d'AMM par rapport au nombre des experts de la DPM.

Il s'agit d'une lacune qui affecte l'efficacité des institutions mises en place en guise d'appui aux laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. S'ajoute à cela l'absence de structures fiables et crédibles qui veillent au bon fonctionnement de ces institutions. Mais, la question n'est pas de créer de nouvelles institutions administratives de veille, tel est le cas en Tunisie, comme dans d'autres pays maghrébins : « *dans les pays maghrébins, pour soutenir une institution défaillante, on crée une autre institution non moins défaillante*¹⁸⁹ ». L'enjeu est plutôt de mettre en œuvre des organes « *exécutifs* » qui ont pour mission d'assurer l'application réelle des objectifs visés ; il s'agit d'une structure semblable aux douanes en matière d'application effective (protection et contrôle) des droits de la propriété intellectuelle.

6.1.2.2- Efficacité mitigée du cadre légal et réglementaire en Tunisie

L'efficacité du cadre légal et réglementaire en Tunisie est évaluée en fonction de la pertinence de la politique conjoncturelle d'incitation à l'innovation (6.1.2.2.1) ainsi que de la qualité du système législatif en matière de facilitation de l'investissement local (6.1.2.2.2).

6.1.2.2.1- *Vers une neutralité de la politique conjoncturelle d'incitation à l'investissement*

La Tunisie a mis en place un système incitatif à l'investissement local et étranger basé sur des privilèges financiers et fiscaux susceptibles d'accroître les capacités financières

¹⁸⁹ C'est une citation tirée de la présentation orale du Pr. A. Djeflat à la 7^{ème} édition du « *Globalics Academy PhD school* », tenu en Finlande entre le 16 et le 26 Mai 2011 à l'université de Tampere – Finlande.

des entreprises installées en Tunisie, en l'occurrence les laboratoires pharmaceutiques, et donc de constituer une incitation à l'innovation (cf. chapitre troisième). Si cette politique s'est avérée jusqu'à récemment attractive à des investissements pharmaceutiques nationaux et étrangers, ces derniers demeurent principalement *market seeking*, ce qui répond à des objectifs de compétitivité conjoncturelle qui ne peut produire des effets positifs durables que conjointement à une politique d'attractivité structurelle basée sur la création d'actifs spécifiques intensifs en connaissances et en technologies et donc susceptibles d'attirer des investissements locaux et étrangers *innovation seeking* (Yacoub, L. et Yacoub, N., 2011).

Les défaillances de cette politique court termiste commencent effectivement à apparaître dans la mesure où de par la surenchère de telles mesures conjoncturelles, celles-ci ne constituent plus un facteur de différenciation des potentiels d'attractivité des PED, notamment des IDE. De façon générale, à travers l'enquête, nous constatons que les incitations du code tunisien d'incitation aux investissements, sont jugées attractives pour *Winthrop* et *Pierre-Fabre*, alors que pour les autres laboratoires, leur rôle est marginal dans le choix de la Tunisie comme pays d'implantation.

Pour *Pfizer* par exemple, c'est la politique d'import-substitution (via les incitations à la production locale de médicaments) qui représente un facteur d'attractivité, nettement plus important que les avantages financiers et fiscaux accordés aux IDE en général tous secteurs confondus. Dans ce sens, l'exonération des droits de douanes sur l'importation des matières premières et des équipements, est jugée très attractive par les 5 laboratoires enquêtés, comme ils s'en approvisionnent de l'étranger. Par ailleurs, la politique de promotion des exportations constitue un élément très attractif pour *Pierre-Fabre* de par l'importance de son activité exportatrice, ce qui n'est pas le cas des autres laboratoires, étant exclusivement tournés vers le marché local.

6.1.2.2- Facilité à faire des affaires en Tunisie

Pour évaluer la facilité à entreprendre des investissements en Tunisie, nous nous référons à la classification effectuée dans le cadre du projet *Doing Business*, organisé sous la tutelle la Banque Mondiale. Ce projet fournit des évaluations objectives de l'environnement réglementaire des affaires de 183 pays. L'indice est établi en fonction de 9 composantes : la facilité de créer une entreprise, l'octroi de permis de construire, la

facilité de transfert de propriété, la facilité d'obtention de crédit, la charge fiscale, la facilité des procédures de commerce international, l'exécution des contrats et la facilité des procédures de fermeture d'entreprise.

Entre 2010 et 2011, le rang de la Tunisie a régressé sur 7 indicateurs. Seuls les deux indicateurs liés au commerce international (ayant avancé de 2 rangs) et surtout aux charges fiscales (ayant avancé de 59 rangs) ont marqué un avancement notable, impliquant un rang global de 55 en 2011 contre 58 en 2010 (Tableau 6.79).

Tableau 6.79 « Facilité de faire des affaires » dans les pays de l'OCDE et quelques PED

	2009	2010	2011
France	**	28	26
Espagne	**	48	49
Tunisie	73	58	55
Chine	86	78	79
Italie	**	76	80
Egypte	116	99	94
Jordanie	104	107	111
Maroc	130	114	114
Brésil	127	124	127
Inde	132	135	134
Algérie	134	136	136
Syrie	138	144	144

Source : *Doing Business, rapport de 2011* ; <http://www.doingbusiness.org/>

Au niveau des transferts de propriété, la Tunisie est classée 64^{ème} en 2011 et 58^{ème} en 2010. Ce recul s'explique par le rallongement des délais, estimés à 39 jours contre une moyenne de 32,5 jours dans la région MENA et de 32,7 jours dans les pays de l'OCDE. Ceci dénote du poids de la bureaucratie en dépit des efforts déployés pour réduire le nombre de procédures, ramenées à 4 contre une moyenne de 6,0 dans la région MENA et de 4,8 dans les pays de l'OCDE.

Au 30^{ème} rang, la Tunisie est la mieux classée en termes de facilité au commerce extérieur. Par ailleurs, il apparaît que l'Etat accorde plus de facilités à l'export qu'à l'import, confirmant une politique qui, bien que toujours en partie import-substitutive, s'avère axée sur la promotion des exportations¹⁹⁰. Ainsi, le cadre légal et réglementaire de l'investissement en Tunisie s'avère globalement favorable à l'investissement et éventuellement à l'innovation.

6.1.2.3- Une faible dynamique technopolitaine

La politique technopolitaine adoptée par l'Etat tunisien est censée orienter l'industrie pharmaceutique tunisienne vers des activités plus innovantes et en même temps créer un avantage de localisation plus solide pour des IDE *innovation-seeking* intensifs en technologie. L'implantation de nouveaux investissements pharmaceutiques, en particulier étrangers, au sein du biotechpôle de *Sidi Thabet*, serait donc déterminée par une combinaison attrayante d'avantages en termes de faibles coûts de production et en termes de possibilités de coopération avec des laboratoires pharmaceutiques locaux et des organismes de recherche publics et privés.

Sur ce plan, « grâce à ce technopôle d'une part et à l'image positive d'une jeune industrie pharmaceutique locale prometteuse, d'autre part, des prémices d'attraction des IDE de recherche et d'innovation commence à s'affirmer en Tunisie ». Ceci est concrétisé par la création, une entreprise de biotechnologie pharmaceutique, *Biomena*, à partir d'une coopération tuniso-canadienne en cours d'installation au biotechpôle de *Sidi Thabet*.

Par ailleurs, globalement, les missions définies par la création du biotechpôle de *Sidi Thabet* ne semblent pas pleinement remplies. En effet, les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie devraient bénéficier d'une proximité géographique des institutions (publiques et privées, académiques, scientifiques, industrielle) de recherche en biotechnologies qui serait en mesure d'induire une proximité organisationnelle et cognitive permettant de promouvoir les transferts de technologie et le *pooling* de

¹⁹⁰ Le nombre de documents à l'export est de 4 en Tunisie, contre une moyenne de 4,4 dans les pays de l'OCDE et de 6,6 dans la région MENA (Moyen Orient et Afrique du Nord), alors que les documents pour l'importation s'élèvent à 7 en Tunisie contre 7,5 dans la zone MENA et à 4,9 dans les pays de l'OCDE.

connaissance et du savoir. Or, ceci n'est pas opportun compte tenu la dispersion géographique des laboratoires composant l'industrie pharmaceutique tunisienne.

Si la relocalisation au sein du biotechpôle constitue une stratégie coûteuse pour les laboratoires pharmaceutiques déjà établis (notamment qu'il s'agit d'unités de production à lourde infrastructure technique), la localisation de nouveaux laboratoires en dehors du biotechpôle relativise *a priori* son attractivité vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques tunisiens.

Parmi de nombreux facteurs, l'explication peut avoir trait à l'absence de l'innovation orientation de ces laboratoires qui privilégieraient une localisation offrant des avantages fiscaux et financiers, telle que les zones de développement régional (*e.g.* les laboratoires *Dorcas* et *Alliance Pharma*). Plus globalement, ceci reflète l'absence, ou du moins, la faiblesse d'une dynamique technopolitaine en Tunisie située encore dans un état embryonnaire. Mais, compte tenu la nouveauté relative du biotechpôle de *Sidi Thabet*, ses impacts en termes de promotion de l'innovation seraient identifiés à long terme (**Haddad¹⁹¹, 2010**).

Globalement il apparaît qu'en dépit des efforts notables effectués dans le sens de l'établissement d'un système d'innovation solide, le SSNI en Tunisie demeure à un stade primaire de développement. En effet, l'ensemble de contraintes soulignées qui se posent au développement de la R&D et de l'innovation pharmaceutique en Tunisie peuvent être résumées dans les quatre suivants (selon Banque Mondiale¹⁹²) :

- i) Une contrainte de double emploi : le contenu et les instruments de certains programmes et institutions d'encadrement et d'appui à la R&D et à l'innovation en Tunisie s'imbriquent (*e.g.* le PMN et la PIRD) ce qui relativise leur efficacité.
- ii) Une contrainte au niveau de la définition des objectifs de la politique tunisienne en matière d'innovation. Selon l'**ESTIME (2007)**, les dépenses de R&D ne sont pas destinées vers des objectifs bien ciblés, en ce sens qu'elles s'avèrent dispersées sur

¹⁹¹ Adaptation de l'idée développée par **Haddad (2010)** qui analyse la dynamique technopolitaine en Tunisie de façon générale et non pas pour une industrie en particulier.

¹⁹² Dans son rapport, la Banque Mondiale traite de la R&D et de l'innovation en Tunisie dans le sens général. Nous les adoptons au cas de l'industrie pharmaceutique.

un grand nombre de projets et d'institutions dont la relation entre les objectifs et les instruments de leur concrétisation demeure floue.

- iii) Une contrainte émanant de la faiblesse des interactions de recherche entre les acteurs du système sectoriel national d'innovation, notamment privés-publics. Celle-ci s'explique, premièrement, par l'inadéquation entre les objectifs fixés en matière de R&D et d'innovation, d'une part, et les besoins et les capacités d'innovation des laboratoires pharmaceutiques tunisiens, d'autre part. Deuxièmement, les contraintes liées à la brevetabilité des médicaments d'une part et les caractéristiques de la demande locale, d'autre part, orientent les stratégies des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie vers des activités à faible valeur ajoutée (la production sous licence, la sous-traitance, les génériques standardisés). C'est ce qui explique qu'environ 50% des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie soient *non-innovation-oriented*.
- iv) Une quatrième contrainte soulignée par la Banque Mondiale se réfère à l'absence d'un bureau de transferts de technologie ayant pour objet d'appuyer les laboratoires pharmaceutiques dans la commercialisation i.e. la concrétisation marchande, des résultats de leurs recherches.

Ainsi, compte tenu l'ensemble de ces éléments, la troisième hypothèse de la recherche qui prévoit que « *les éléments du système sectoriel national d'innovation sont favorables au développement des capacités d'absorption, des transferts de technologie et de l'innovation pharmaceutique* » est confirmée en ce sens que les lacunes qui caractérisent le SSNI en Tunisie constituent des obstacles au développement de l'innovation pharmaceutique endogène et à la dynamisation des transferts de technologies. A court terme, le rôle du SSNI en Tunisie est faiblement prononcé, mais à long terme et avec des mesures d'amélioration et de relance, ce rôle est en mesure de se transformer en un moteur à l'innovation pharmaceutique locale.

Par conséquent, dans une optique statique, la brevetabilité des médicaments ne se présente pas comme un vecteur de transferts de technologie dans le secteur pharmaceutique tunisien. Ceci mène à infirmer la deuxième hypothèse de la recherche, selon laquelle « *la brevetabilité des médicaments en tant que telle dynamise les transferts de technologies pharmaceutiques en Tunisie* ». Mais, dans une optique

dynamique, l'impact serait tributaire du développement du SSNI en Tunisie et donc de la transition de l'industrie pharmaceutique tunisienne d'une « imitatrice nette » en « innovatrice nette ». La réalisation de cette transition est subordonnée à l'évolution du risque pays « Tunisie ».

6.1.2.4- Ambiguïté de l'impact du risque pays¹⁹³

Dans la littérature économique, le niveau du risque-pays constitue un déterminant crucial de la localisation des IDE dans les PED (Singh et Jun, 1995, Cecchini, 2002 ; Boukha et Zatla 2001 ; Stein et Daude, 2001 ; Stevens, 2000). Un environnement général des affaires favorable minimiserait les risques inhérents à l'investissement et à l'innovation. Ceci n'est assuré qu'en cas de stabilité politique.

En matière de stabilité politique, la Tunisie a été, jusqu'à récemment, toujours favorablement évaluée par des agences internationales de notation. A titre d'exemple, le risque-pays « Tunisie » est jugé *convenable* par la COFACE, le considérant comme l'un des meilleurs en Afrique (COFACE). Ceci est confirmé par les laboratoires pharmaceutiques enquêtés ayant affirmé que la stabilité politique de la Tunisie est un atout principal pour l'industrie pharmaceutique tunisienne. Les filiales étrangères ont aussi affirmé à l'unanimité que la stabilité politique en Tunisie est un facteur décisif dans leur implantation et que son pouvoir attractif est important.

En revanche, les mutations politiques qu'a vécues la Tunisie depuis le début de l'année 2011 se sont répercutées négativement sur sa notation par l'agence internationale *Standard & Poors*, qui est passée à « *BBB* » (Les échos, 2011). Par ailleurs, l'instabilité politique d'un pays peut être perçue, sous un angle particulier, comme facteurs d'incitation à l'investissement et à l'innovation. Ceci est d'autant plus opportun qu'il s'agit d'un secteur comme l'industrie pharmaceutique, où l'instabilité qui s'associe à la dégradation de la situation sanitaire accroît la demande locale de médicaments et donc les opportunités d'investissement qui à son tour accroît la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques (retour sur investissement) et accroît donc leurs capacités financières susceptibles (conjointement à d'autres conditions) d'accroître leur incitation à l'innovation.

¹⁹³ Le risque pays est appréhendé au sens étroit de la stabilité politique.

Bien que ce ne soit pas le cas de la Tunisie, cette situation correspond à celui de la Libye, qui de par ses faibles capacités de production pharmaceutique, pourrait constituer une opportunité d'expansion pour les laboratoires pharmaceutiques tunisiens sur le marché libyen. Dans ce sens, l'instabilité politique dans la région de l'Afrique du Nord semble générer autant d'opportunités que de menaces. En tenant compte de l'ensemble de ces nouveaux éléments, la section suivante tente de définir quelques recommandations susceptibles d'accroître les capacités d'absorption et les capacités d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, dans un objectif de contrebalancer les effets négatifs à court terme de la brevetabilité des médicaments par la création d'effets de levier à long terme.

6.2- RECOMMANDATIONS POUR LA CONSOLIDATION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE DANS LE CADRE DE LA BREVETABILITE DES MEDICAMENTS : ENSEIGNEMENTS TIRES DES EXPERIENCES INTERNATIONALES

Durant les deux dernières décennies et au même titre que la Tunisie, nombreux pays émergents ont adopté et appliqué les dispositions des accords ADPIC et ont donc reconnu la brevetabilité des médicaments. L'impact de cette réforme sur l'innovation pharmaceutique dans ces pays varie en fonction des caractéristiques de leurs industries pharmaceutiques locales ainsi que des objectifs et de l'efficacité de leurs politiques industrielles et de l'innovation. Compte tenu des similitudes entre les industries pharmaceutiques des pays émergents ici étudiés (Inde, Brésil, Chine, Jordanie) et l'industrie pharmaceutique tunisienne, celles-ci peuvent constituer des modèles de la transformation d'industries « *innovation takers* » en des industries « *innovation makers* » (6.2.1).

Conjointement aux conclusions tirées du bilan d'évaluation du SSNI en Tunisie et de l'analyse des données de l'enquête empirique, les enseignements tirés de ces « *success stories* », nous permettent de définir un ensemble de recommandations ayant pour objet de consolider le SSNI en Tunisie et d'accélérer les perspectives de la transformation de l'industrie pharmaceutique locale vers une industrie *innovation seeking*. La portée de ces recommandations apparaît tant au niveau de la consolidation des capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (6.2.2) qu'au niveau de l'amélioration du SSNI dans sa globalité (6.2.3).

6.2.1-Brevetabilité des médicaments et innovation catching-up dans quelques pays émergents

Afin de pouvoir tirer des enseignements pertinents des expériences des pays émergents qui ont marqué un développement notable en termes de capacités et de performances d'innovation pharmaceutique, il est impératif d'étudier d'abord leurs caractéristiques

industrielles (en termes de production, de structure du marché) et réglementaires (notamment en matière de brevetabilité des médicaments et de politique industrielle et de l'innovation).

6.2.1.1- L'industrie pharmaceutique indienne : caractéristiques et brevetabilité des médicaments

Depuis la fin des années 1970, l'industrie pharmaceutique indienne marque une croissance notable manifestée dans l'augmentation de ses chiffres d'affaires¹⁹⁴ ; elle représente davantage l'une des industries pharmaceutiques les plus compétitives à l'échelle mondiale (Chittoor et al., 2008). Son évolution peut être présentée selon trois principales phases (Tableau 6.80).

Tableau 6.80 Caractéristiques saillantes de l'évolution de l'industrie pharmaceutique indienne

	(...) – Début 1970	Fin 1970 – 1980	1990 – (...)
Propriété	Firmes étrangères	Croissance des capacités de production locale	Croissance plus soutenue des capacités de production locale
Brevetabilité	Brevetabilité des procédés et des produits pharmaceutiques	Brevetabilités de procédés pharmaceutiques seulement	Depuis 2005, en vertu des ADPIC : brevetabilité des procédés et des produits pharmaceutiques
Prix locaux	Elevés	Niveau global des prix modéré par les faibles prix de la fabrication domestique	Niveau des prix surveillé et révisé périodiquement par la NPPA ¹⁹⁵
Imports	Elevées	Substitution progressives des médicaments importés par la production locale et émergence des exportations	Exportations nettes

Source : Chadhuri et al. (2003) ; Mani (2006)

¹⁹⁴ En 2007, elle est classée 4^{ème} en volume et 13^{ème} en valeur (Chittoor et al., 2008).

¹⁹⁵ La National Pharmaceutical Pricing Authority.

Jusqu'à 1970, l'industrie pharmaceutique indienne était marquée par une forte domination des entreprises étrangères. Mais, dans un mouvement similaire à celui de la *tunisification* postindépendance, l'Etat indien a mis en place un processus d'*indianisation* du secteur pharmaceutique immédiatement après l'indépendance du pays en 1947. Les premières initiatives prises par le gouvernement se sont concrétisées par l'établissement d'unités de production publiques. En 1970, la taille de l'industrie pharmaceutique indienne a été évaluée à 91 millions de dollars, desquelles les firmes étrangères détiennent 80% (ICRA, 2002).

Actuellement, l'industrie pharmaceutique indienne est composée d'environ 10.000 laboratoires de médicaments, avec plus de 3,4 millions d'emplois et de 6 milliards de dollars de production en 2004 (Mani, 2006) contre 4 milliards en 2000 (Moreau et al, 2004). Une caractéristique marquante de l'industrie locale apparaît dans la différence considérable en termes de taille entre les producteurs locaux ; certains d'entre eux ont un poids important à l'échelle de l'industrie mondiale, tels que les laboratoires *Dr Reddy's*, *Cipla* ou *Rambaxy*.

Actuellement, l'industrie pharmaceutique indienne développe des capacités de production et d'innovation remarquables (6.2.1.1.1) qui s'expliquent dans une grande mesure par la non brevetabilité des médicaments jusqu'à 2005 mais aussi de la mise en place d'une politique de promotion de l'innovation, basée en particulier sur l'attractivité aux technologies étrangères (6.2.1.1.2).

6.2.1.1.1- Caractéristiques de l'innovation pharmaceutique en Inde

L'industrie pharmaceutique indienne est la première à l'échelle mondiale en matière de production et d'exportation de médicaments génériques (Mani, 2006). Mais, depuis les dix dernières années, cette industrie a pu développer des capacités de recherche aussi bien dans le domaine de la pharmacie chimique que dans le domaine de la biopharmacie où elle dispose de potentiels d'innovation croissants. Sur un premier plan, les laboratoires pharmaceutiques indiens se détachent progressivement de l'image négative d'imitateurs et/ou de fabricants de médicaments de qualité redoutable. Une nouvelle image de marque, positive, s'associe aux produits pharmaceutiques indiens, en

particuliers aux principes actifs ; ses prix compétitifs sont davantage considérés comme un indicateur sur les faibles coûts de production qu'un indicateur de qualité.

Aux Etats-Unis, les principes actifs sont subordonnés à une réglementation rigoureuse imposant l'enregistrement préalable des fournisseurs (locaux et étrangers) et l'obtention d'un *Drug Master File* (DMF). 50% des DMF aux Etats-Unis sont accordés à des laboratoires pharmaceutiques indiens, soit le premier pays étranger en termes de nombre de laboratoires approuvés DMF (**Moreau et al, 2004**). Ceci dénote de l'importance qualitative qu'acquiert l'industrie pharmaceutique indienne et qui lui permet de mieux s'imposer sur le marché pharmaceutique mondial.

La recherche pharmaceutique dans les PED, est en général indiquée par la « certification FDA » et/ou le taux d'exportation. Certes, la définition et le potentiel de la R&D pharmaceutique dans les pays développés diffèrent de ceux dans les PED. Ainsi, de façon générale, l'innovation a sein des laboratoires pharmaceutiques dans les pays émergents comme l'Inde n'est pas appréhendée dans le sens de l'investissement en R&D résultant à la mise au point d'un nouveau médicament, mais plutôt dans le sens de l'innovation mineure, incrémentale, se traduisant par l'adaptation de technologies connues à des conditions particulières.

Mais, outre ces innovations mineures, l'industrie pharmaceutique indienne présente un potentiel d'innovation majeure important, notamment dans la branche des principes actifs qui a représenté environ 25% de la production pharmaceutique locale (**Mani, 2006**).

L'industrie pharmaceutique indienne a bénéficié de deux avantages qui lui ont permis de se créer un véritable potentiel de développement, à savoir les faibles coûts de production et la qualité des compétences humaines construites, raffinées et perfectionnées grâce à des années de *reverse engineering*. L'industrie pharmaceutique indienne est actuellement l'une des plus croissantes dans le monde et l'un des plus importants récipiends des brevets pharmaceutiques américains (**Mani, 2006**).

6.2.1.1.2- Politique d'incitation à l'innovation pharmaceutique en Inde et rôle de la brevetabilité des médicaments

Le système d'innovation pharmaceutique en Inde repose donc sur trois piliers de développement : une politique industrielle proactive en particulier en termes de protection des DPI, des structures de recherche publiques consolidées et des laboratoires privés fortement impliqués dans l'investissement en innovation.

Dans l'objectif de renforcer l'industrie pharmaceutique nationale, l'Etat a introduit les législations *Landmark* en 1970 qui s'articulent autour de trois volets. Le premier consiste en des incitations accordées par l'Etat indien aux PME pharmaceutiques domestiques. Vers le milieu des années 1990, la taille de l'industrie pharmaceutique indienne s'est accrue à 2,4 milliards de dollars, soit un taux de croissance annuel moyen de 14% entre 1970 et 1994 (**Chittoor et al., 2008**).

Le deuxième concerne la réglementation et le contrôle des prix de médicaments en vue d'assurer une accessibilité à une plus large proportion de la population indienne. Le troisième se traduit par l'édiction du *Indian Patent Act* de 1970 en vertu duquel seuls les procédés pharmaceutiques demeurent brevetables en Inde mais pour une durée réduite à trois ans (**Lanjouw, 1998 ; Joshi, 2003 ; Chittoor et al, 2008**). Par ailleurs, par son adhésion à l'OMC en 1995, l'Inde s'engage à reconnaître la brevetabilité des médicaments, mais en bénéficiant de la période transitoire additionnelle, celle-ci n'est entrée en vigueur qu'en 2005 (**Mani, 2006**).

Depuis le début des années 1990, l'Inde a mis en œuvre une politique d'extraversion axée sur l'encouragement à l'IDE à travers un certain nombre de mesures (**Pradhan, 2003**) :

- i) L'abolition des licences à l'exception de certaines formes thérapeutiques rares ;
- ii) L'abolition en 1999 de l'exclusivité donnée au secteur public pour la fabrication de certains médicaments ;
- iii) L'autorisation aux investisseurs étrangers de détenir jusqu'à 51% de participation dans des entreprises locales (cette participation a été augmenté à 74% puis à 100%) ;

- iv) La réduction des droits de douane sur les matières premières à un maximum de 30% en 2004 ;
- v) L'acceptation automatique des accords de technologies étrangères à l'exception de certains médicaments rares.

La politique d'incitation à l'IDE, conjuguée à la non brevetabilité des médicaments jusqu'à 2005, ont permis aux laboratoires pharmaceutiques indiens de bénéficier des transferts de technologie via l'imitation. Ceci a accéléré le processus de *learning by doing* et de *learning by imitating* en Inde (**Fink, 2000 ; Kremer, 2002 ; Grace, 2004 ; Caliani et Ruiz, 2010**). En outre, malgré des ressources financières modestes¹⁹⁶, l'industrie pharmaceutique indienne a bénéficié de l'attraction de capitaux d'investissement étrangers (**Huang et Khanna, 2003**).

Les interactions entre les acteurs locaux de l'innovation et les investisseurs étrangers ont été dynamisées par la faiblesse des ressources financières des laboratoires pharmaceutiques et centres publics et privés de recherche en Inde. En effet, les coûts excessifs associés au développement d'une molécule nouvelle amène les laboratoires pharmaceutiques innovants en Inde à céder les résultats de leurs recherches à des laboratoires étrangers à travers des contrats de licence. C'est le cas, du laboratoire *Ranbaxy* qui a conclu un contrat de licence avec le laboratoire allemand *Bayer* en vertu duquel il lui cède le droit d'exploitation d'une forme innovante du médicament *Ciprofloxacin*, sous le nom de *Cipro-OD*¹⁹⁷.

Il en est de même pour le laboratoire *Dr. Reddy's* qui a vendu, en 1997, le droit d'exploitation de son premier médicament innovant contre le diabète au laboratoire danois *Novo Nordisk* leader dans le traitement du diabète. Cette licence s'intègre dans le cadre d'un accord général entre les deux laboratoires sur les résultats de recherche du partenaire indien dans ce domaine thérapeutique. Le laboratoire indien se protège du risque inhérent à l'éventuel d'une molécule objet de la licence. Mais en cas de succès, il assume un manque à gagner important. C'est pour cette raison que *Dr. Reddy's* reporte

¹⁹⁶ Le budget moyen de R&D d'une FMN comme *Pfizer* ou *GSK*, est supérieur à celui de tout un groupe de firmes pharmaceutiques indiennes (**Joshi, 2003**)

¹⁹⁷ Il s'agit d'une forme modifiée, au niveau du dosage, d'un médicament existant, le *Cipro* à administrer une seule fois par jour (ou *once a day*, d'où le nom *Cipro-OD*).

davantage la phase de concession ou de partage de droits sur ses molécules innovantes d'autant plus qu'il renforce sa situation financière en sorte d'avoir l'assise financière nécessaire pour conduire les résultats de ses recherches jusqu'à l'étape finale de la mise sur le marché (**Mani, 2006**).

Toujours est-il que l'appui de la politique industrielle demeure requis afin de consolider les capacités de R&D et de production des laboratoires pharmaceutiques indiens publics et privés et d'accroître leur capacités financières d'innovation (i.e. depuis la conception de la molécule de base jusqu'à sa commercialisation). Ainsi, des mesures d'amélioration sont à prévoir parmi lesquelles figure la nécessité d'une concentration industrielle plus avancée de l'industrie pharmaceutique indienne. Cette stratégie, déjà très répandue sur le plan de l'industrie pharmaceutique mondiale (**Combe et Haug, 2006 ; Abecassis et Coutinet, 2008**), commence effectivement à être adoptée par certains laboratoires pharmaceutiques en Inde récemment¹⁹⁸. L'observation du secteur industriel en Inde révèle que les laboratoires pharmaceutiques sont les plus en mouvement en matière de F&A par rapport à d'autres industries (**Mani, 2006**).

Le développement des capacités d'innovation pharmaceutique en Inde a été donc, dans une grande mesure, favorisé par la non brevetabilité permettant aux entreprises locales de subsister face à la concurrence des FMN de poids important et à l'industrie pharmaceutique locale d'assurer son indépendance. Technologiquement avancée et entièrement indépendante en matière de couverture locale, l'industrie pharmaceutique indienne bénéficie de nombreux avantages dont les coûts de production faibles, la qualification des compétences humaines (en majorité formées aux Etats-Unis et en Royaume-Uni) et les revenus importants découlant des performances élevées de cette industrie en matière des principes actifs.

Dans ces conditions, et compte tenu la transformation progressive de l'industrie pharmaceutique indienne en une industrie innovatrice nette, la brevetabilité des médicaments peut être perçue comme un vecteur d'innovation locale.

¹⁹⁸ En 2004 *Ranbaxy* a racheté *RPG* (laboratoire affilié à *Aventis*) pour une valeur de 80 millions de dollars (LeChesnais, 2004). Globalement, à l'issue de 2005, les firmes pharmaceutiques indiennes ont conclu 18 contrats d'acquisitions internationales de laboratoires pharmaceutiques.

6.2.1.2- L'industrie pharmaceutique chinoise : caractéristiques et brevetabilité des médicaments

Les indicateurs de l'industrie pharmaceutique chinoise montrent son développement remarquable sur les dix dernières années. Ceci apparaît tant au niveau de la taille de son marché local et à l'exportation, du volume important des investissements, qu'au niveau du nombre de laboratoires nationaux et étrangers (6.2.1.2.1). Longtemps redoutée comme localisation pour les FMN, en raison de sa forte menace d'imitation, la Chine s'est progressivement transformée en une destination privilégiée des IDE, pharmaceutiques, notamment *innovation seeking* (6.2.1.2.2).

6.2.1.2.1- Caractéristiques de l'industrie pharmaceutique chinoise

En dépit de la croissance exponentielle de l'industrie pharmaceutique chinoise (20% par an en chiffre d'affaires), son poids à l'échelle internationale demeure faible soit 1,5% seulement du marché mondial du médicament. Avec la réforme du système de l'assurance maladie (élargissant la couverture à une proportion plus large de la population), ce marché est prévu se développer davantage pour devenir le troisième marché mondial de médicament derrière les Etats-Unis et le Japon¹⁹⁹.

Les laboratoires pharmaceutiques nationaux accaparent 70% du marché local. Alors que dans les pays développés le Top 10 des laboratoires pharmaceutiques en général contrôle environ 50% de leurs marchés locaux, le top 10 des laboratoires chinois ne compte que 20% du marché. Les producteurs étrangers réalisent de 10% à 20% des ventes totales.

Le marché pharmaceutique chinois est dominé par les médicaments génériques standardisés. Les firmes domestiques, étant dans une grande majorité contrôlées par l'Etat, se caractérisent par une activité de surproduction et assument des pertes ce qui les met largement en-deçà de la concurrence avec les filiales étrangères. Les facteurs défavorables au développement de ce marché s'articulent autour d'une concurrence accrue du marché pharmaceutique local²⁰⁰, avec environ 3.500 laboratoires fabricants en

¹⁹⁹ <http://www.manufacturing.net/News-China-Could-Be-3rd-Largest-Pharma-Market-By-2011-031610.aspx>

²⁰⁰ 2007-2008 Annual Report on the Development of China's Pharmaceutical Industry ; [2007-2008 Annual Report on the Development of China's Pharmaceutical Industry](#)

2007 contre 5.000 en 2004²⁰¹, d'un manque de transparence au niveau des procédures d'étude et d'octroi des AMM, d'une déficience des incitations gouvernementales, d'une faible assistance à la R&D, d'un comportement discriminatoire entre les firmes locales et les firmes étrangères.

Malgré sa croissance soutenue, l'industrie pharmaceutique chinoise demeure relativement restreinte par rapport à la taille du marché local. La sous-exploitation des ressources de production de l'industrie pharmaceutique chinoise s'explique par sa structure géographique dispersée, ses procédés de production dupliqués, ses technologies faiblement adaptées aux nouvelles exigences d'une industrie sophistiquée comme l'industrie pharmaceutique.

En outre, les produits chinois disposent d'une faible compétitivité sur les marchés internationaux en raison de deux facteurs. D'une part, compte tenu la nouveauté relative de sa politique de libéralisation économique, la Chine est un pays qui n'est pas encore entièrement intégré dans l'économie mondiale. D'autre part, le laxisme de l'Etat vis-à-vis de la protection des brevets (de la propriété intellectuelle de façon plus générale), permet l'expansion de l'imitation et de la contrefaçon et qui sont particulièrement redoutées dans une industrie où les exigences de qualité sont primordiales, telle que l'industrie pharmaceutique. En dépit de leur compétitivité prix incontestable, tant que la législation chinoise ne permet pas de lutter de façon efficace à l'imitation, les médicaments fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques chinois demeureront peu compétitifs sur le marché mondial en termes de qualité.

A travers son adhésion à l'OMC, la Chine s'est engagée à mettre en place une politique volontariste en matière d'extraversion économique (réduction des barrières douanières tarifaires et non tarifaires, ouverture aux investissements étrangers, ... etc.) et de réforme de son système de protection de la propriété intellectuelle. Dans ce cadre, de nombreuses firmes étrangères, en l'occurrence pharmaceutiques, se sont installées en Chine en quête d'accès à des facteurs de production moins chers²⁰². Non seulement les ressources humaines qualifiées, peu qualifiées et non qualifiées sont largement moins

²⁰¹ Depuis juin 2004, la *State Food and Drug Administration (SFDA)* a procédé à la fermeture de sites de production qui ne se conformaient pas aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

²⁰² Les premières installations de FMN pharmaceutiques en Chine remontent au début du XX^{ème} siècle, avec l'établissement de bureaux de représentation d'*Elli Lilly* à Shanghai en 1918.

rémunérées financièrement qu'en Europe ou aux Etats-Unis, mais la spécialisation de la Chine dans l'industrie des principes actifs à des prix compétitifs en fait une localisation attractive aux firmes pharmaceutiques. En outre, la richesse du pays en matière de biodiversité et les compétences et savoir-faire en matière de la médecine traditionnelle chinoise, sont d'autant des atouts privilégiant la Chine à d'autres pays émergents malgré les risques qui lui sont toujours associés en termes de défaillance liées à la protection des brevets, au manque de transparence, à la rigidité du régime, etc.

Grâce à ses potentiels de production et d'imitation, la Chine a pu se créer un environnement attractif aux IDE pharmaceutiques de R&D. Le développement de ces capacités d'imitation a été opportun en l'absence de la brevetabilité des médicaments. Dans ce sens, le modèle de développement de l'industrie pharmaceutique chinoise s'apparente à celui de l'industrie pharmaceutique brésilienne et plus à celui de l'industrie pharmaceutique indienne. Alors qu'au Brésil, l'industrie pharmaceutique s'est cernée dans le statut de génériqueur, les industries pharmaceutiques indienne et chinoise ont su exploiter leurs capacités d'imitation et la menace qui en découle pour les *Big Pharma* occidentales pour les attirer vers leurs marchés et les inciter à transférer leurs technologies.

En effet, depuis les années 1950, 99% des médicaments chimiques fabriqués en Chine (hors mis ceux résultant de la médecine traditionnelle) sont des copies de médicaments étrangers. Ce taux est de 90% pour les médicaments issus des biotechnologies. Actuellement, environ 5.000 institutions nationales de R&D existent en Chine, mais très peu d'entre elles répondent au niveau international en termes de compétences, de technologies et de ressources financières. Le système de R&D consiste en des instituts spécialisés, des universités compétentes, des firmes de biotechnologie et des départements de R&D des laboratoires pharmaceutiques.

Récemment, les PME de biotechnologies, estimées à 1.000 entreprises dont 30% relevant du secteur privé, développent leurs activités de R&D à un rythme notable financièrement soutenu par l'Etat. De même, sur les dix dernières années, de nombreux laboratoires pharmaceutiques chinois ont introduit des infrastructures de R&D dans leur organisation et ce, en réponse à la croissance de leurs besoins internes. Mais, toujours est-il que les efforts de ces départements demeurent focalisés sur le développement de

technologies déjà existantes voire même dans la production de versions génériques de médicaments nouveaux.

6.2.1.2.2- Développement des transferts de technologie en Chine : rôle de la brevetabilité des médicaments

Selon l'indice de facilité à entreprendre des affaires, la Chine est passé du 86^{ème} en 2009, au 78^{ème} en 2010. Par contre, en 2011, la Chine recule d'un rang à 79 (**Doing business, 2011**). Cette amélioration se traduit par un nombre croissant des localisations, délocalisations, relocalisations en Chine. Rien qu'en 2004, 500 filiales industrielles étrangères ont été implantées en Chine, dont 14 opérant dans l'industrie pharmaceutique.

Depuis le début des années 2000, Chine se transforme en un pôle attractif à la R&D pharmaceutique qui s'avère davantage une activité prometteuse en Chine. L'industrie pharmaceutique mondiale connaît récemment, un mouvement généralisé de délocalisation-relocalisation de filiales de R&D de groupes pharmaceutiques américains (GSK) européens (Sanofi-Aventis, Novartis, Biomérieux, Novo Nordisk, Roche...) de poids important (Tableau 6.81).

Tableau 6.81 Aperçu sur les investissements pharmaceutiques étrangers de R&D en Chine

	Pays d'origine	Domaine de la recherche / Spécialité
<i>Novo Nordisk</i>	Danemark	Un investissement de R&D de 10 millions de dollars.
<i>Lonza</i>	Suisse	A ouvert une facilité en Chine.
<i>Discovery Partners International</i>	Etats-Unis	A des partenaires en Chine.
<i>Chiral Quest</i>	Etats-Unis (fondé par un chercheur chinois)	Une facilité de R&D au sein du parc de biotechnologies de <i>Jiashan</i> à proximité de <i>Shanghai</i> .
<i>Tiens Biotech Group</i>	Etats-Unis	Centre de R&D dans le domaine des suppléments nutritionnels.

<i>Affymetrix, Inc. and CapitalBio Corporation</i>	Etats-Unis	Recherches avancées sur les puces à ADN.
<i>NexMed</i>	Etats-Unis	Tests cliniques de crèmes traitant l'impuissance sexuelle.
<i>SiniWest Holdings</i>	Etats-Unis	Essais cliniques de médicaments traitant le cancer du sein et l'ulcère duodénales.
<i>Cancer Therapeutics</i>	Etats-Unis	Essais cliniques de médicaments comprenant des anticorps destinés à détruire les cellules cancéreuses.
<i>FeRx</i>	Etats-Unis	Essais cliniques sur des médicaments contre le cancer du foie.

Source: à partir d'Asakawa (2008)

C'est dans ce cadre que *Novartis* s'est engagé de renforcer son activité de recherche au sein de son Institut de Recherche Biomédicale (CNIBR). Ce centre représentant un investissement de plus d'un milliard de dollars, soit le troisième de *Novartis* à l'échelle mondiale, est spécialisé dans le dépistage des causes infectieuses et le développement de nouveaux traitements du cancer. De même, de nombreux laboratoires pharmaceutiques étrangers ont établi des joint-ventures ou des filiales communes avec des laboratoires chinois. Outre les nouvelles implantations, de nombreuses filiales pharmaceutiques étrangères, dont l'activité est limitée actuellement à la fabrication, vont se transformer ou s'étendre à des centres de R&D. Par ailleurs, fait-il noter que l'activité de R&D de ces filiales revient dans une grande mesure à des essais cliniques menés auprès de la population chinoise et à des coûts moins élevés.

Le laboratoire suisse *Roche* a fondé en 2004 son 5^{ème} centre de R&D (1^{er} en Chine) installé à Shanghai. Employant entre 40 et 50 chercheurs et scientifiques, cette filiale se spécialise dans la recherche dans le domaine de la pharmacie chimique et surtout dans la médecine traditionnelle chinoise. De même, *GSK* a établi un centre de R&D *over the counter* à Tianjin. *Pfizer* et *Johnson&Johnson* ont fondé une filiale commune dédiées à la R&D, notamment aux essais cliniques. Il en est de même pour *Eli-Lilly*, *Bayer*, *Astra-Zeneca* et *Hoffman La Roche* qui ont établi des centres de R&D en Chine. Les FMN pharmaceutiques étrangères présentes en Chine sous forme d'investissement *Greenfield*

sont au nombre de 33, parmi lesquelles 7, soit 22%, détiennent des centres de R&D. Ces centres emploient en moyenne 10 chercheurs, en majorité chinois.

Malgré la politique d'extraversion de la Chine depuis les années 1980, l'industrie pharmaceutique chinoise est toujours nettement dominée l'Etat. Cette domination se rétrécit progressivement en faveur d'acteurs industriels privés nationaux et étrangers. Le rôle de l'Etat tend à se limiter à un rôle d'encadrement légal et réglementaire de l'industrie pharmaceutique chinoise. C'est dans ce cadre que de nombreuses réformes ont été mises en œuvre en vue de :

- Obliger tous les laboratoires pharmaceutiques opérant en Chine à appliquer les BPF à partir de 2004 ;
- Réduire les ventes de médicaments dans les hôpitaux ;
- Organiser des appels d'offre publics pour l'achat de médicaments ;
- Implémenter un système d'assurance maladie ;
- Renforcer les DPI et contrôler l'efficacité de la supervision de la SFDA.

L'objectif ultime de ces réformes est d'améliorer l'efficacité industrielle et commerciale des laboratoires pharmaceutiques en Chine, de renforcer le contrôle de qualité et de séparer les hôpitaux du réseau de distribution de détail afin de réduire les prix de médicaments dans le secteur public. Certes, la réalisation de ces objectifs requiert la mise en place d'un système de gouvernance plus efficace, moins bureaucratique et plus transparent. Dans le cas de la Chine, son adhésion à l'OMC renforce le climat de confiance requis par les investisseurs étrangers et contrebalance son image négative en tant qu'économie imitatrice.

6.2.1.3- L'industrie pharmaceutique brésilienne : caractéristiques et brevetabilité des médicaments

6.2.1.3.1- L'industrie pharmaceutique brésilienne

Généralisant des revenus annuels totaux excédant les 26 milliards de dollars, le marché pharmaceutique brésilien est un marché géant présentant encore un fort potentiel d'expansion. La demande croît à rythme soutenu d'environ 10% par an. L'accroissement de la demande s'explique, d'une part, par l'amélioration du pouvoir

d'achat de la population brésilienne et ce dans le cadre d'une politique de distribution de revenus plus efficace et de programmes sociaux plus équitables, d'autre part, par la politique de *démocratisation* du médicament assurant l'accessibilité à une tranche plus large de la population aux produits et services pharmaceutiques (OSEC, 2010).

Actuellement, l'industrie pharmaceutique au Brésil est représentée par 290 laboratoires de fabrication de médicaments dont 270 privés et 20 publics. La multiplication du nombre de laboratoires brésiliens privés est principalement conduite par trois facteurs, à savoir : i) la politique industrielle brésilienne, ii) de nouvelles réglementations et iii) l'entrée en puissance des génériques.

i) Le développement d'un « complexe industriel de santé » a été et demeure un objectif prioritaire de l'Etat brésilien avec des crédits spéciaux de 300 millions de dollars accordés annuellement aux investisseurs et exportateurs de produits pharmaceutiques dans le cadre du programme *Profarma* réalisé par la Banque Nationale de Développement (BNDES) (OSEC, 2010). En outre, l'Etat brésilien encourage à l'innovation à travers l'encouragement à l'implantation de filiales étrangères innovantes, entre autres en appliquant les normes de protection de la propriété Intellectuelle.

ii) La réglementation et les standards techniques imposés par l'agence nationale de la surveillance sanitaire (ANVISA) ont exercé une pression sur les industriels pharmaceutiques étrangers visant à les amener à ajuster leurs sites de production aux normes édictées par l'agence.

iii) La croissance soutenue de la demande médicaments génériques a constitué une autre opportunité de développement pour les laboratoires pharmaceutiques durant la dernière décennie. Les médicaments génériques ont envahi le marché brésilien multipliant ainsi les capacités de production de l'industrie pharmaceutique brésilienne par deux durant les cinq dernières années (OSEC, 2010).

A l'exception des machines et articles de conditionnement, l'industrie pharmaceutique brésilienne est fortement dépendante vis-à-vis de l'étranger en termes d'approvisionnement ; les importations d'équipements de production pharmaceutique s'élèvent entre 50 et 100 millions de dollars par an, alors que celle de principes actifs

s'élèvent à plus de 2 milliards de dollars par an. En dépit de la présence de quelques laboratoires locaux spécialisés dans la production de principes actifs, ils demeurent incapables de répondre aux besoins d'un marché d'une aussi grande taille comme le marché brésilien. De ce fait, le Brésil est un importateur net de principes actifs, mais d'un autre côté, c'est un exportateur net d'excipients (OSEC, 2010).

6.2.1.3.2- Contournement de la brevetabilité des médicaments et innovation pharmaceutique au Brésil

La nouvelle loi N°9279 sur la propriété industrielle au Brésil remplace le décret N° 5772 du 21 décembre 1971 et reconnaît la brevetabilité des produits pharmaceutiques. Cette loi inclut des arrangements transitoires (Article 230) qui permettent le dépôt de demandes de brevets portant sur des domaines dépourvus de brevetabilité selon la loi précédente de 1971 et le rappel des demandes portant sur des produits agrochimiques et pharmaceutiques qui ont été déposées avant janvier 1995 à condition qu'elles soient déposées avant le 14 mai 1997 (Cassier et Correa, 2003). Les demandes qui ont été déposées conformément à l'Article 70.8 des accords ADPIC à partir de janvier 1995 bénéficient des dispositions de la nouvelle loi (N°9279) lors de son entrée en vigueur.

i) Brevetabilité des médicaments au Brésil

Au même titre que la majorité des PED, les médicaments, considérés comme étant des biens publics, étaient exclus de la brevetabilité au Brésil jusqu'à 1996 ; ces médicaments étaient donc librement copiables. L'objectif étant d'encourager les transferts des inventions brevetées à l'étranger et de promouvoir la production locale de médicaments. Cette politique a été confirmée à travers l'acte de 1971 sur la propriété industrielle qui a exclu de la brevetabilité aussi bien les produits que les procédés pharmaceutiques (Cassier et Correa, 2003 ; 2010). L'objectif de cette exclusion est double.

Le premier, relève de la politique pharmaceutique du i.e. des objectifs de santé publique (accessibilité aux médicaments). Le deuxième, relève de la politique industrielle visant à dynamiser le tissu industriel pharmaceutique local en impulsant l'établissement de nouveaux laboratoires pharmaceutiques au Brésil et le transfert de technologies depuis l'étranger. Dans le cadre de cette politique, l'Etat a fondé un nouvel Institut de Production de Médicaments au sein de la Fondation « Oswaldo Cruz ».

Durant les années 1980, le Ministère de la Santé brésilien a créé un laboratoire de synthèse chimique ayant pour mission de copier et de transférer les formules (molécules) chimiques innovantes à l'industrie pharmaceutique. Au milieu des années 1990, le laboratoire privé, *Microbiologica*, a profité de cette prérogative pour développer une copie de l'AZT. En dernier, depuis 1997, *Far Manguinhos* a utilisé la possibilité de copier légalement les médicaments brevetés à l'étranger pour commencer à produire les Antirétroviraux (ARV) au Brésil (**Cassier et Correa, 2003**).

La loi de 1996, inhérente aux accords ADPIC, qui autorise la brevetabilité des produits et procédés pharmaceutiques a mis une fin à la considération des inventions pharmaceutiques comme étant des biens publics. Les exceptions à cette loi, sous forme de licences obligatoires, limitent l'application du brevet dans le cas où l'invention brevetée n'est pas produite localement²⁰³ et en cas d'urgence nationale et d'intérêt public (épidémie, guerre, etc.). Ces exceptions, inspirées des ADPIC, ont été stipulées au Brésil dans le cadre du décret de 1999 dont le contenu a été fortement contesté par les Etats-Unis, notamment en ce qui concerne l'obligation imposées aux laboratoires pharmaceutiques d'appliquer industriellement leurs inventions brevetées au Brésil dans un délai ne dépassant pas les 3 ans (**Shanker, 2001**).

Le Ministère brésilien de la Santé a misé sur les licences obligatoires pour lutter contre l'exploitation abusive des brevets dans le secteur pharmaceutique et réduire les prix des médicaments, en particuliers des antisida²⁰⁴. Mais, la loi brésilienne sur les licences obligatoires se révèle même plus restrictive que celle édictée par les ADPIC. Alors que l'article 31 des ADPIC stipule que le titulaire du brevet recevra une rémunération adéquate à la valeur économique de la licence obligatoire octroyée, l'article 71 de la loi brésilienne prévoit qu'une licence obligatoire ne doit pas apporter un préjudice aux

²⁰³ L'obligation de produire l'invention brevetée localement a pour objet de lutter contre la multiplication des fermetures des filiales industrielles pharmaceutiques étrangères. A la suite de l'application des brevets pharmaceutiques, de nombreuses FMN ont fermé leurs sites de production au Brésil ; leur installation n'y a été que dans une perspective d'assurer une présence dissuasive aux imitateurs. Pour ceux-ci, le champ d'imitation a été réduit à travers l'entrée en vigueur des accords ADPIC anéantissant la raison pour certaines FMN de garder leurs filiales.

²⁰⁴ A titre d'exemple, en 2001, le Brésil a menacé le laboratoire suisse Roche d'octroyer une licence obligatoire pour produire le *Nelfinavir* (antirétroviral commercialisé sous le nom de marque *Viracept*) par des laboratoires brésiliens. En vue d'éviter cette licence obligatoire et les pertes de ventes colossales qui en découlent, *Roche* a accepté de réduire considérablement le prix de ce médicament. Il en est de même pour le laboratoire américain *Merck & Co* qui s'est engagé à réduire ses prix de 60% sur le marché brésilien en contre partie d'un engagement de l'Etat brésilien de s'abstenir d'accorder des licences obligatoires sur certaines de ses molécules phares brevetées (**Cassier et Correa, 2003 ; 2010**).

droits du titulaire du brevet correspondant. Cette condition, contredit le principe même de la licence obligatoire qui induit, bien entendu, des pertes de parts de marché au titulaire du brevet et entraîne des poursuites judiciaires qui sont le plus souvent gagnées par le titulaire de brevet (**Cassier et Correa, 2003 ; 2010**). C'est dans ce cadre que les laboratoires pharmaceutiques brésiliens (privés et publics) ont contesté cette condition jugée en défaveur de l'industrie pharmaceutique locale (**Ibid**).

La stratégie d'octroi de licences obligatoires a non seulement permis au Brésil de baisser les prix des médicaments et de maîtriser l'évolution de l'épidémie du Sida, mais elle a également fourni aux laboratoires pharmaceutiques brésiliens d'exploiter des molécules pharmaceutiques innovantes, ce qui leur a permis de comprendre la technologie qui y est incorporée et d'acquérir un savoir-faire dans le domaine des antisida. C'est à travers une politique basée sur la copie que l'industrie pharmaceutique brésilienne a pu se développer et devenir l'une des plus importantes en Amérique Latine et dans le monde. Le facteur clef de succès de cette industrie réside donc dans le contournement des brevets pharmaceutiques, mais en même temps dans les capacités des compétences humaines ayant rendu possible l'absorption et l'assimilation des technologies nouvelles étrangères par les laboratoires locaux. Mais, afin de cerner l'impact des brevets sur l'innovation pharmaceutique au Brésil d'une façon plus analytique, il est nécessaire d'analyser le potentiel d'innovation au sein de cette industrie.

ii) L'innovation pharmaceutique au Brésil

La recherche et l'innovation sont concentrées au sein des institutions publiques. Plus de 100 petites entreprises de biotechnologies dont la majorité est localisée dans des clusters liés aux universités publiques et centres de recherche. Les laboratoires privés dépensent une part faible (environ 6%) mais croissante de leurs chiffres d'affaires à la R&D. En revanche, des goulots d'étranglement apparaissent au niveau de l'infrastructure nécessaire pour la conduite de tests précliniques. Certaines études de toxicologie et tests chimiques spéciaux ne sont pas encore effectuées au Brésil (**OSEC, 2010**).

L'atout principal (non exclusif) de l'industrie pharmaceutique brésilienne est sans doute l'importante biodiversité du pays, mais qui n'est jusque-là que faiblement exploitée. Mais, elle constitue une opportunité de recherche à saisir et sera davantage attractive

aux laboratoires locaux et étrangers et centres de recherche et universités publics et privés d'autant plus que les procédures d'enregistrement sont facilitées. Le marché local des plantes médicinales (évaluée actuellement à 1 milliards de dollars) maintient déjà certaines firmes brésiliennes spécialisées dans la phytothérapie (**OSEC, 2010**).

De même, le Brésil produit environ 260 millions doses de vaccins par an (à usage humain et à usage vétérinaire). Ces produits sont dans une grande mesure fournis à l'Etat par les grands laboratoires publics, parfois avec des transferts de technologies via des licences avec des MN (**OSEC, 2010**). Selon le rapport « *Brazil Healthcare Market Analysis* », l'industrie pharmaceutique au Brésil est en évolution continue depuis la dernière décennie. L'importance des investissements privés rend ce secteur particulièrement prometteur avec un taux de 14% sur la période 2010-2013 (**Maheshwari, 2010**).

De nombreux facteurs contribuent à la réalisation et à la continuité de cette croissance tant au niveau de l'offre qu'au niveau de la demande. D'une part, l'accroissement des dépenses de santé et de la transmission épidémiologique (notamment le SIDA) ont contribué dans une grande mesure à l'accroissement de la demande de médicaments à prix élevés mais aussi aux génériques et aux médicaments OTC dont les prix sont largement moins élevés. D'autre part, avec l'expiration de nombreux brevets clefs des *Big Pharma*, le champ de production s'élargit aux génériqueurs, développant ainsi l'offre (**Maheshwari, 2010**).

Dans la perspective d'améliorer l'accessibilité de la totalité de la population aux médicaments, le Brésil a institué la loi N°9.787 du 10 Février 1999 relative à la régulation de la fabrication, de la distribution et surtout de la réduction des prix des génériques (**Daniel, 2007**). La part des génériques a presque doublé en 2009 avec 20,6% du marché brésilien du médicament en volume (**ProGenericos, 2010**), contre 12% en 2007, alors qu'aux Etats-Unis et en Europe, ils constituent respectivement 60% et 50% du marché. Depuis 2004, la croissance de ce marché dépasse les 20% par an alors que celle de l'industrie pharmaceutique brésilienne dans sa globalité n'est que de 7%. En 2006, les gains financiers inhérents à l'industrie des génériques au Brésil sont évalués à plus de 1 milliards de dollars, soit une augmentation de 52,2% par rapport à

2005. En volume, la croissance a atteint 27,8% avec 194 millions d'unités vendues en 2006 (**Daniel, 2007**).

Ces données démontrent l'importance croissante des génériques sur le marché brésilien, pilier de l'industrie pharmaceutique du pays. L'institution de la loi des génériques en 1999 était prévue réduire les prix des médicaments approximativement de 40%, ce qui a été effectivement le cas. Ceci grâce aux investissements dans les tests de bioéquivalence. En outre, ces investisseurs (génériqueurs) ne font pas des dépenses colossales en R&D et importent les principes actifs en provenance de la Chine et de l'Inde dont les prix sont largement plus compétitifs. De même, la dévaluation continue du Dollar américain par rapport au real brésilien a contribué dans la réduction des prix des importations et donc dans la réduction des prix des génériques et l'augmentation des profits (**Daniel, 2007**).

L'évolution du nombre de laboratoires pharmaceutiques au Brésil entre 1996 et 2005 est seulement de 10%. Mais, le fait le plus marquant c'est l'accroissement du nombre de firmes employant plus de 1.000 salariés, passant de 6 en 2000 à 11 en 2005. Actuellement, la structure générale des laboratoires pharmaceutiques au Brésil dénote d'une domination des PME avec 77% employant moins de 50 salariés. La croissance des grandes entreprises correspond à l'avènement de la loi des génériques de 1999. Avant 2000, nous observons une baisse du nombre d'entreprises pharmaceutiques employant plus de 500 salariés. La politique de génériques a apporté des changements au niveau des parts de marché en faveur des laboratoires nationaux qui ont commencé de gagner du poids sur le marché local dont ils accaparent 88% de l'offre totale de médicaments génériques au Brésil (**Caliari et Ruiz, 2010 ; ProGenericos, 2010**).

iii) Impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique au Brésil

L'industrie pharmaceutique au Brésil s'est développée via l'imitation. A travers le *reverse engineering*, les laboratoires pharmaceutiques au Brésil, tant privés que publics ont profité de la non brevetabilité des médicaments pour reproduire des molécules innovantes et complexes par le moyen de la rétro-synthèse. Ceci a permis à l'industrie pharmaceutique brésilienne de franchir de nouvelles frontières et de devenir la plus dynamique en Amérique Latine.

D'une part, les revenus importants inhérents à la copie de molécules servent, outre l'innovation organisationnelle, de marché et de procédé, de source de financement à de nouveaux projets d'investissement en R&D, donc en innovation technologique. D'autre part, la copie de molécules innovantes a permis aux ingénieurs, pharmaciens, chercheurs brésiliens d'acquérir des compétences scientifiques et techniques qu'ils ont accumulées, enrichies et exploitées tout au long de leur processus d'apprentissage lors de la rétro-synthèse ; c'est un processus de « *learning by doing* » ou encore « *learning by copying* ».

Ces compétences sont non seulement au service des laboratoires brésiliens, mais elles reflètent le développement des capacités d'imitation locales qui, conjointement à une faible protection de la propriété intellectuelle (une inapplicabilité des brevets de produits pharmaceutiques), constituent une menace d'imitation élevée redoutée par les FMN pharmaceutiques. A ce niveau de développement et avant l'introduction de la brevetabilité des médicaments, l'industrie pharmaceutique brésilienne se situe dans la case (4) du tableau 6.82.

Tableau 6.82 Effet des brevets sur l'innovation pharmaceutique en fonction de la menace d'imitation

	Faible potentiel de protection des brevets	Fort potentiel de protection des brevets
Faibles capacités d'imitation	(1) Menace d'imitation modérée Effet des brevets ambigu (+)--/--(-)	(2) Menace d'imitation faible Effet des brevets négatif (-)
Fortes capacités d'imitation	(4) Menace d'imitation forte Effet des brevets positif (+)	(3) Menace d'imitation modérée Effet des brevets ambigu (+)--/--(-)

Source : adapté de Smith (2001)

L'effet des brevets au Brésil est en mesure d'induire un effet d'expansion, ou « *expansion market effect* », traduit par un essor des IDE et de l'innovation

pharmaceutiques. En revanche, un renforcement excessif de la protection des brevets déplace l'industrie pharmaceutique brésilienne vers la case (3) où l'impact serait ambigu et dépendrait des capacités d'imitation et d'innovation locales à surmonter l'effet d'éviction généré par les brevets.

6.2.1.4- L'industrie pharmaceutique jordanienne : caractéristiques et brevetabilité des médicaments

Mis à part la population (5 millions d'habitants en 2004), la Jordanie, situé au Moyen-Orient, est un pays dont les caractéristiques économiques s'apparentent à celles de la Tunisie en termes de pénurie de diversité biologique, de la médiocrité des ressources naturelles et la quasi-absence de réserve de pétrole. En revanche, ces similitudes dissimulent des dissimilitudes au niveau du développement de leurs industries pharmaceutiques. Alors qu'en Tunisie, cette industrie est encore jeune et en développement progressif, les statistiques montrent qu'elle a décollé pour devenir le deuxième moteur de l'économie jordanienne (6.2.1.4.1).

A défaut des ressources naturelles, ces résultats découlent certes d'une politique industrielle misant sur la construction et la valorisation d'avantages compétitifs dans le domaine pharmaceutique, notamment sur le plan des ressources humaines (6.2.1.4.2). Ce n'est que dans ces nouvelles conditions construites que la brevetabilité des médicaments s'avère profitable à l'innovation pharmaceutique locale, du moins à l'accès aux technologies sophistiquées étrangères (6.2.1.4.3).

6.2.1.4.1- Aperçu sur l'industrie pharmaceutique jordanienne

L'économie jordanienne et l'économie tunisienne sont typiquement les plus comparables en termes de revenu, le PIB par habitant pour 2009 s'élevant à 3.291\$ en Tunisie et à 3.306\$ en Jordanie. Mais, l'industrie pharmaceutique jordanienne, représentée par 18 entreprises productrices en 1962, devance celle tunisienne d'environ trois décennies d'activité (**JIB²⁰⁵, 2010 ; JAPM²⁰⁶, 2010**). A la suite de nombreuses

²⁰⁵ Le "Jordanian Investment Board" est une agence de portée internationale dont la mission est d'encadrer l'investissement en Jordanie via le maintien des investissements existants et la promotion de son attractivité à de nouveaux IDE.

opérations de fusions et acquisitions (F&A) en majorité effectuées durant les deux dernières années, cette industrie dénombre actuellement 16 laboratoires pharmaceutiques (JAPM, 2010 ; JIB, 2010).

L'industrie pharmaceutique jordanienne est impulsée par les exportations (deuxième après l'industrie textile), représentant 81% de la production locale (tableau 6.83). Couvrant plus de 60 pays arabes et européens, les médicaments fabriqués en Jordanie sont compétitifs à l'échelle internationale tant en termes de prix qu'en termes de qualité. En exigeant la bioéquivalence des médicaments génériques, la politique de l'Etat impose aux producteurs locaux d'assurer à leurs produits une qualité équivalente à celle des princeps mais à des prix compétitifs, ce qui facilite leur expansion sur les marchés internationaux. La Jordanie est l'un des rares pays qui a pu s'aliéner avec les normes de l'Union Européenne et des Etats-Unis en décrochant la certification de la FDA et de l'EMA²⁰⁷. L'Algérie est l'un des principales destinations arabes de l'industrie pharmaceutique jordanienne qui concurrence fortement les laboratoires tunisiens sur ce marché à forte demande. Ainsi, en l'absence de facteurs avantageant les médicaments fabriqués en Tunisie, outre la proximité géographique et historique, ceux-ci seront évincés par les exportations jordaniennes plus innovantes, plus équivalentes et à des prix plus compétitifs.

Pour les laboratoires les rendements des exportations constituent une importante source de financement de leurs investissements en développement et aussi en recherche. Outre la production de génériques, l'industrie pharmaceutique jordanienne a construit des compétences humaines permettant de développer une activité de recherche dans le domaine de la pharmacie chimique et de la biopharmacie. Cette activité de R&D est animée par les projets d'extension scientifique et technique avec des collaborateurs étrangers sous forme de projets de *joint-venture* ou d'investissement direct (JAPM, 2010). Les dépenses moyennes de R&D dans l'industrie pharmaceutique tunisienne (3,89% du chiffre d'affaires en 2008) sont très comparables avec celles jordaniennes (4% en 2009). Ceci dénote d'une similitude prononcée entre ces industries. Le modèle

²⁰⁶ La "Jordanian Association of Pharmaceutical Manufacturers", établie en 1996, est le corps représentatif de tous les laboratoires industriels pharmaceutiques en Jordanie.

²⁰⁷ European Medicines Agency.

jordanien constitue donc un cas typiquement intéressant pour une étude comparative avec la Tunisie en matière d'industrie pharmaceutique.

Tableau 6.83 L'industrie pharmaceutique en Tunisie et en Jordanie : chiffres clefs

	Jordanie	Tunisie
Naissance	1960	1989
Nombre de laboratoires locaux	16 (2010)	32 (2010)
Exportations	81%	7%
Taille du marché (CA)	940 ²⁰⁸ millions €	323,2 millions € (2009)
Investissement (millions \$)	500 (2007)	325,8 (2009)
Taux de croissance	17,6% (2006)	13% (2007)
Emploi	8.000	4.800
R&D (en % du CA)	4% (2009)	3,89 ²⁰⁹ (2008)

Source : JIB (2010) ; JAPM (2010) ; DPM (2010), Enquête

Les lacunes financières auxquelles font face les laboratoires pharmaceutiques tunisiens et se rapportant aux faibles retours sur investissement à leur tour expliquée par une segmentation prononcée du marché local et une pénétration médiocre aux marchés étrangers, sont palliés en Jordanie. Comme le montre le tableau ci-dessus, le marché est représenté uniquement par 16 fabricants mais responsables de 8.000 emplois contre 4.800 pour 32 laboratoires en Tunisie.

Ce sont donc la taille et les capacités de production des laboratoires plutôt que leur nombre qui définissent le niveau de développement de l'industrie pharmaceutique locale. En effet, la multiplication du nombre de laboratoires fabricants sur un marché qui demeure exigu en dépit de la solvabilité de la demande locale, est, contrairement à l'idée diffusée par les organismes pharmaceutiques, industriels et administratifs

²⁰⁸ Estimation 2011 (JIB, 2010).

²⁰⁹ La valeur des dépenses moyennes de R&D en pourcentage du chiffre d'affaires de 2008, est calculée en ne tenant compte que de 23 laboratoires. L'élimination des 4 autres laboratoires s'explique par une non-réponse (*Pharmaderm*) et par le fait que trois laboratoires ne soient pas encore entrés en production et ne réalisent donc pas encore de chiffres d'affaires (*Pierre-Fabre, Alliance Pharma, Dorcas*).

tunisiens, plutôt une défaillance de l'industrie pharmaceutique tunisienne et un handicap à son développement. La solution à cette « *segmentation destructive* » du marché pharmaceutique tunisien apparaît dans l'impératif de concentration des laboratoires locaux.

C'est dans ce même sens que l'industrie pharmaceutique mondiale a connu de forts mouvements de concentration industrielle et/ou de recherche entre les laboratoires pharmaceutiques. Ce mouvement s'est traduit par de méga-opérations de F&A entre les groupes leaders tels que *Pfizer* et *Wyeth*, *Merck KGaA* et *Serono* ou encore *Merck & Co* et *Schering-Plough* (Yacoub, N. et Laperche, 2010).

Le marché jordanien du médicament est dominé par quatre groupes : *Hikma Pharmaceuticals*, *Dar Al Dawa*, *The Arab Pharmaceutical Manufacturing* et *Jordan Pharmaceutical Manufacturing* qui détiennent seuls 90% du marché local. Cette domination est plus prononcée qu'en Tunisie (79,4% seulement par les 11 premiers laboratoires).

Si ce constat confirme la segmentation du marché pharmaceutique tunisien entre des laboratoires environ de même taille et spécialisés dans les mêmes classes thérapeutiques, il dénote en même temps des opportunités qui découlent d'une éventuelle concentration (via des F&A) susceptible de donner naissance à des entités plus puissantes et à un poids plus important tant au niveau national qu'au niveau régional (MENA) et international (Europe, Amérique).

6.2.1.4.2- Le facteur clef de succès de l'industrie pharmaceutique jordanienne : une politique d'innovation misant sur les compétences humaines :

En l'absence d'une politique industrielle volontariste basée en premier lieu sur la valorisation du capital humain, l'impact des brevets sur l'innovation locale serait non significatif et celui sur la croissance de l'industrie pharmaceutique locale plutôt répressif. La protection des brevets de médicaments peut s'avérer nécessaire mais elle ne peut se révéler suffisante pour inciter les laboratoires locaux à innover et drainer des investissements étrangers *innovation seeking* : “*The intellectual property reforms AND*

excellent pharmaceutical science education make Jordan a great place to be an innovator” (Ghazawi, 2010²¹⁰).

L'expansion des exportations de médicaments est à la fois vecteur et conséquence du développement de l'innovation pharmaceutique en Jordanie. Dans le premier sens, les gains réalisés par ces exportations, évalués à 490 millions de dollars en 2008 (Saleh, 2009), sont une source importante pour financer la R&D des laboratoires pharmaceutiques locaux. Réciproquement, c'est grâce à l'innovation que les médicaments « *made in Jordan* » ont pu s'imposer sur des marchés internationaux exigeants en se construisant une compétitivité structurelle. C'est dans cette perspective que l'Etat jordanien continue de focaliser sur le rôle du pays en tant que plateforme d'exportation tout en misant sur l'apport scientifique de ses cinq centres de recherche clinique.

Accent mis sur l'éducation et la formation

Conscient que la clef de développement d'une industrie pharmaceutique innovante repose en particulier sur la qualité du capital humain, la politique d'innovation en Jordanie a misé depuis la fin des années 1990 sur l'enseignement et la formation. Des réformes ont été mises en œuvre pour un meilleur décloisonnement entre les universités nationales et étrangères d'une part et entre l'université et l'industrie d'autre part. Parmi ces initiatives, la Jordanie est une partie contractante du projet européen *Tempus* conclu en 2002 entre l'Union européenne et 28 pays et ayant pour objet d'assurer un enseignement supérieur mieux adapté aux besoins du marché de travail et générateur de ressources humaines qualifiées (Tempus, 2002²¹¹). Actuellement, le système d'éducation en Jordanie fournit la meilleure formation dans la région MENA dans certains domaines dont les sciences pharmaceutiques, ce qui explique le nombre d'étudiants étrangers élités qui y déposent des demandes d'adhésion (CIEC, 2010).

²¹⁰ Dr. Ahmad Al-Ghazawi est le fondateur et le président directeur général du laboratoire pharmaceutique jordanien *Triumpharma*. Il a eu l'occasion d'acquérir et enrichir ses connaissances et son savoir-faire au sein de laboratoires étrangers de renommée comme *GlaxoSmith* et *Merck KGaA* où il a travaillé en tant que pharmacien chercheur. A l'addition des avantages d'investissement qui lui ont été proposés par l'Etat jordanien, cette expérience l'a incité à être participer au mouvement de l'inversion de l'exode des cerveaux nationaux et à fonder sa propre entreprise pharmaceutique spécialisée dans la production de *super-génériques* (connus aussi par génériques plus ou génériques innovants) et qui ont l'avantage d'être des inventions moins coûteuses mais brevetables.

²¹¹ <http://www.eurojar.org/fr/reportages-euromediterraneens/avec-tempus-un-enseignement-sup%C3%A9rieur-mieux-adapt%C3%A9-aux-besoins-et-de-m>

Mais, il est impératif de fournir aux compétences humaines formées localement les opportunités de travail et de recherche dans le domaine pharmaceutique, à défaut desquelles, serait accentué le mouvement d'exode de cerveaux. En effet, la construction de compétences humaines est une condition nécessaire mais non suffisante pour une croissance économique durable.

Peu riche en ressources naturelles, la Jordanie se fixe la stratégie nationale « vision 2020 » pour construire une économie orientée vers la R&D et la haute technologie, caractérisée par l'intensité scientifique et technique de son enseignement supérieur et par la qualité de ses exportations (CIEC, 2010). En menant une politique basée sur une combinaison équilibrée industrie/enseignement supérieur, et par la création de clusters compétitifs, la Jordanie a pu construire des opportunités attrayantes aux chercheurs désirant se spécialiser dans le domaine de la technologie et des sciences pharmaceutiques et biologiques. En outre, par sa stratégie d'ouverture économique (adhésion à l'OMC, conclusion de l'accord de libre-échange avec les Etats-Unis), et de protection de la PI, la Jordanie vise la promotion et l'encouragement de l'innovation technologique locale et l'attraction d'IDE *innovation seeking* i.e. à fort potentiel technologique (MIT²¹², 2010). Par cette politique, l'Etat jordanien a non seulement pu ralentir l'exode de cerveaux, mais il a également réussi à l'inverser.

Parallèlement, un programme d'inversion de l'exode des cerveaux a été mis en œuvre en Jordanie depuis le règne du *Roi Hussein* et poursuivi par le *Roi Abdullah II*. Ce programme vise en priorité certains domaines vitaux pour l'économie jordanienne parmi lesquels figure le secteur pharmaceutique figure en tête de liste. Les termes de ce programme reposent sur un éventail d'avantages fiscaux, financiers, administratifs (allègement de la bureaucratie), etc. accordés aux industriels, chercheurs, académiques, jordaniens expatriés en contre partie de se réinstaller et investir en Jordanie (CIEC, 2010). C'est dans le cadre de ce programme que *Dr. Ahmad Al Ghazawi* a créé une entreprise biopharmaceutique (*Triumpharma*), spécialisée dans la fabrication de médicaments et les services bio-analytiques et de recherche clinique pour le compte de laboratoires jordaniens, arabes, européens et américains. Bénéficiant de l'expertise de son fondateur et des qualifications de ses ressources humaines, cette

²¹² Ministry of Industry and Trade, The Hashemite Kingdom of Jordan ; <http://www.mit.gov.jo/Default.aspx?tabid=36>

entreprise a obtenu l'approbation de la FDA aux Etats-Unis et de l'EAEMP en Europe, ce qui lui a permis d'étendre son activité et de se doter d'une notoriété sur ses marchés à fortes capacités d'absorption.

Ceci a permis au fondateur du laboratoire d'appliquer ses connaissances acquises en Jordanie et enrichies et pratiquées à l'étranger dans le domaine des génériques plus. En Jordanie, comme en Europe et aux Etats-Unis, le certificat de bioéquivalence est obligatoire pour l'obtention de l'AMM d'un médicament générique. Très coûteux et sophistiqués, les revenus importants générés par ces services de bioéquivalence et d'analyse clinique financent l'activité de R&D de *Triumpharma*. Cette activité s'articule autour des recherches entreprises sur des molécules princeps dont le brevet est tombé dans le domaine public, et à en ressortir de nouvelles formes thérapeutiques issues d'une combinaison de molécules, d'un système nouveau de libération du principe actif, d'une réduction des effets secondaires d'un médicament existant (exemple : développer une forme spéciale d'aspirine qui réduit l'irritation de l'estomac et le risque d'attaque cardiaque) (CIEC, 2010²¹³).

Bien qu'elles ne permettent pas d'établir des barrières à l'entrée durables, ces innovations mineures sont les plus adaptées aux capacités financières limitées d'un PED comme la Jordanie. Elles nécessitent en moyenne de trois à quatre ans pour l'obtention de l'AMM alors qu'un délai moyen de 10 ans (de R&D et d'AMM) précède la commercialisation d'une molécule nouvelle. Il s'agit donc d'une activité qui permet de transformer les mêmes molécules expirées (tombées dans le domaine public) en molécules innovantes brevetables. Depuis sa création en 2002, *Triumpharma* a déposé quatre demandes de brevets auprès de Direction de la protection de la propriété industrielle Ministère de l'Industrie et du Commerce de Jordanie. De façon générale, 44% des entreprises et laboratoires pharmaceutiques et biopharmaceutiques jordaniens sont détenteurs de brevets d'invention de produits dont certains peuvent se transformer en brevets phares. Cinq ans après l'entrée en vigueur de la brevetabilité des produits pharmaceutiques, la *Jordan Manufacturing Compagny* (partenaire des laboratoires

²¹³ Creative and Innovative Economy Center, The George Washington University Law School, 2010; http://www.law.gwu.edu/Academics/research_centers/ciec/Documents/profiles/Profile%20Ahmad%20Al-Ghazawi.pdf

tunisiens *Saiph*) s'est constitué un portefeuille d'une trentaine de brevets évalué à une valeur approximative de 200 millions de dollars (WIPO, 2007).

Il est indéniable que l'industrie pharmaceutique jordanienne traverse les premières étapes de sa transformation d'une industrie de fabrication en une industrie d'innovation et de recherche pharmaceutique et biopharmaceutique. C'est bien une véritable politique de construction de compétences qu'a adoptée la Jordanie et qui constitue un modèle à suivre pour la Tunisie. Le succès de l'industrie pharmaceutique jordanienne est la preuve qu'une politique de valorisation des compétences humaines combinée à une politique industrielle saine (environnement des affaires), s'avèrent efficaces pour consolider les systèmes national et/ pharmaceutique d'innovation et faire émerger une industrie pharmaceutique innovante dans un PED à ressources financières limitées.

6.2.1.4.3- Brevets de médicaments et innovation pharmaceutique en Jordanie

Les transferts de technologies vers l'industrie pharmaceutique jordanienne depuis l'étranger ont eu lieu, dans un premier temps, à travers l'inversion de « l'exode des cerveaux ». Ceci a été opportun *en présence* d'un environnement économique, social et organisationnel, favorable à l'investissement local mais en même temps *en l'absence* de la brevetabilité des médicaments, favorable, ou rendant possible les transferts des technologies étrangères nouvelles aux unités jordanienes via la reproduction et l'exploitation des molécules innovantes.

Ayant généré des résultats positifs en termes de construction des compétences et d'acquisition du savoir-faire et de maîtrise des technologies pharmaceutiques nouvelles, les transferts de technologies se font, dans un second temps, sous l'égide d'une réglementation nationale (aliénée aux accords internationaux) qui reconnaît la brevetabilité des médicaments. Parmi les coopérations scientifiques conclues entre collaborateurs jordaniens et étrangers figure l'« accord quinquennal de transfert de technologies » conclu en 2009 « entre le leader mondial de la recherche et la fabrication de cellules souches, l'américain *Stemmedica Cell technologies* et la *Jordanian Stem Cell Company* » (Saleh, 2009) portant sur la conduite d'essais cliniques sur les brûlures en 2010. Ces accords de recherche dénotent de la confiance qu'ont les laboratoires étrangers en les compétences et au dynamisme de l'industrie pharmaceutique jordanienne.

Ainsi, actuellement la brevetabilité des médicaments joue le rôle d'incitation à l'innovation pharmaceutique en Jordanie en dépit de capacités d'innovation locale initiales limitées. L'expérience de l'industrie pharmaceutique jordanienne peut donc être considérée, par la Tunisie, comme un modèle de système de construction des compétences locales et de dynamisation des transferts de technologies étrangères permettant le développement des capacités d'innovation.

6.2.2-Enseignements tirés pour le renforcement du SSNI en Tunisie

Outre les divergences au niveau de leurs caractéristiques réglementaires, institutionnelles et de leurs structures industrielles, l'écart d'âge entre l'industrie pharmaceutique tunisienne et les industries pharmaceutiques des pays émergents que nous venons d'étudier, se traduit par un impact différent de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique.

Mais, l'étude de ces expériences est tout de même utile pour la compréhension des facteurs qui expliquent leur passage d'une industrie *generics seeking* en une industrie *innovation seeking* et d'en extraire des recommandations pouvant être adoptées par la Tunisie en vue de renforcer les capacités d'innovation pharmaceutique. Ceci requiert la mise en place d'un ensemble de mesures qui permettent la substitution des transferts de technologies et de l'innovation actuellement possibles via l'imitation par des modes alternatifs compatibles avec la brevetabilité des médicaments (i.e. légaux).

En fonction des conclusions tirées du bilan d'évaluation du SSNI en Tunisie, des résultats de l'enquête et des éléments de l'analyse des expériences étrangères, les recommandations s'articulent autour de deux axes : des mesures ayant pour objet de consolider les capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (6.2.2.1) et des mesures visant la consolidation du système d'innovation dans sa globalité (6.2.2.2).

6.2.2.1- Mesures visant à valoriser les capacités d'innovation intrinsèques des laboratoires pharmaceutique en Tunisie

L'accès de la Tunisie aux nouvelles technologies, connaissances, savoirs pharmaceutiques est tributaire de son attractivité à des investisseurs pharmaceutiques étrangers « *innovation seeking* » (IDE, licences, coopérations de recherche), à son tour, tributaire des avantages structurels de localisation qui peuvent être construits par la Tunisie à cette catégorie d'investissements. Dans cet objectif, le renforcement des capacités d'absorption locales est une mesure cruciale pour accroître la probabilité d'assimilation et de maîtrise des technologies nouvelles par l'industrie pharmaceutique tunisienne et qui s'inscrit dans le cadre d'une politique de valorisation du capital humain (6.2.2.1.1).

Isolée, cette politique ne permet que théoriquement d'accroître les capacités d'innovation ; des mesures de consolidation des capacités financières des laboratoires pharmaceutiques tunisiens demeurent impératives afin de permettre la concrétisation marchande des recherches effectuées aux « laboratoires » (6.2.2.1.2).

6.2.2.1.1- L'impératif de la valorisation du capital humain

La Tunisie met l'accent sur la promotion de l'enseignement et la formation (avec 1,25% du PIB consacré à l'éducation et la multitude des programmes de formation – formation, continu, MANFORME, etc.). La qualité des compétences humaines n'est pas uniquement mesurée par des indicateurs quantitatifs d'effectif (i.e. nombre d'étudiants, de diplômés) ou de financement (dépenses consacrée à l'éducation) ou encore par des indicateurs qualitatifs exclusivement liés à la formation académique.

Les possibilités d'exploitation en milieu industriel des connaissances acquises à l'université est, en effet, une caractéristique fondamentale de la qualité des ressources humaines. Si la formation académique dans le domaine pharmaceutique en Tunisie semble pertinente (selon les indicateurs de statistiques et l'évaluation des laboratoires enquêtés), elle demeure relativement inadaptée aux besoins de l'industrie. Le manque d'expérience des pharmaciens et ingénieurs chimistes et biologistes nouvellement diplômés impose aux industriels un coût inhérent à leur formation, sinon un important

manque à gagner. Ainsi, il est judicieux que la question des compétences humaines en Tunisie se pose moins en termes de *quantité* (effectif) et plus en termes de *qualité* (compétences).

Une réflexion nouvelle est à ce juste titre requise pour solutionner à leur source les problèmes inhérents à cette lacune. Dans un premier temps, la restructuration du cursus des études en pharmacie semble pertinente dans le sens de prévoir la spécialisation en pharmacie industrielle dès le deuxième cycle d'études (après un premier cycle de tronc commun). Les stages en pharmacie industrielle seraient alors effectués obligatoirement au sein de laboratoires pharmaceutiques.

Dans un deuxième temps, la redéfinition de ces stages d'exercice en sorte de mieux impliquer les stagiaires dans l'activité des laboratoires pharmaceutiques demeure impérative afin de permettre aux étudiants d'appliquer leurs connaissances académiques et d'acquérir l'expérience préliminaire requise pour une insertion efficace dans le milieu professionnel.

Dans ce sens la production des ressources humaines serait mieux adaptée aux besoins de l'industrie. Car en l'absence de la diffusion, en milieu industriel, des résultats obtenus *in vitro*, les compétences humaines et les résultats de leurs recherches ne seraient valorisés. L'intégration des résultats de la recherche académique et scientifique dans l'industrie pharmaceutique demeure un impératif que la Tunisie doit davantage veiller à réaliser, non seulement via les textes et les lois, mais surtout via la concrétisation des interactions entre l'université et l'industrie, le public et le privé.

La valorisation des ressources humaines est une mesure fondamentale pour le renforcement des capacités d'absorption et d'assimilation des technologies nouvelles par les laboratoires pharmaceutiques tunisiens. Une collaboration doit, bien entendu, être mutuellement profitable aux deux parties partenaires. A défaut, les technologies transférées ne peuvent être assimilées par les laboratoires récepteurs (technologies très sophistiquées), ou bien se limiteraient à des technologies élémentaires (technologies peu ou pas novatrices). Le laboratoire hôte doit donc développer ses propres capacités d'absorption, en particulier via l'emploi de ressources humaines compétentes.

La stratégie adoptée à cet effet par l'industrie pharmaceutique jordanienne et qui revient à engager un processus d'inversion de l'exode des cerveaux, s'est avérée fructueuse. A ce même titre, la Tunisie pourrait inciter la diaspora formée, expérimentée et initiées aux nouvelles technologies sophistiquées dans les pays industrialisés à investir en Tunisie et/ou à intégrer des laboratoires pharmaceutiques locaux.

Ceci est réalisable avec la mise en place de mesures d'incitation d'ordre financier, d'accomplissement (rémunération morale *e.g.* médailles, certificat d'honneur, etc.) personnel, professionnel. Ce processus (d'inversion de l'exode des cerveaux) est susceptible d'accélérer les transferts de technologies (via la mobilité du personnel) et d'accroître les capacités d'apprentissage des ressources humaines formées localement via un processus de « *learning by watching* » mobilisé par les compétences humaines rapatriées.

Un tel processus demeure par contre subordonné aux opportunités technologiques offertes par les laboratoires pharmaceutiques locaux à ces compétences humaines et qui sont à leur tour tributaires de leurs capacités d'innovation, en particulier, financières.

6.2.2.1.2- Renforcement des capacités financières

Les mesures proposées pour le renforcement des capacités financières des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie sont fondées sur les facteurs qui entravent le financement de l'innovation en Tunisie (*cf.* 6.1.1.2).

Ainsi, ces facteurs s'articulent autour de défaillances liées au système de financement de l'innovation ainsi que de la faiblesse du retour sur investissement inhérente à la forte concentration des laboratoires pharmaceutiques tunisiens aussi bien sur le marché local que sur un nombre restreint de marchés d'exportation.

Un ensemble d'éléments a été évoqué par de nombreux responsables interviewés comme entraves au développement des capacités financières de leurs laboratoires pharmaceutiques (Tableau 6.84).

Tableau 6.84 Entraves au financement de l'innovation évoquées par les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

	Fréquence d'apparition
Rigidité du système de financement	12
Faiblesse du retour sur investissement	11
Accessibilité limitée aux marchés d'exportation	9
Nombre de laboratoires	13

Cette question a été traitée uniquement pour les laboratoires *innovation oriented* et qui sont au nombre de 13. La rigidité du système tunisien de financement de l'innovation apparaît comme le problème le plus important pour les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie.

En deuxième lieu la faiblesse du retour sur investissement apparaît également comme une entrave majeure à l'autofinancement de l'innovation pharmaceutique en Tunisie. C'est une entrave qui s'imbrique avec la restriction de l'accessibilité aux marchés d'exportation qui se traduit en effet par un effet négatif sur le retour sur investissement.

i) Remédier aux défaillances du système de financement de l'innovation

Tel que démontré par la théorie économique, la longueur du processus d'innovation et surtout des délais de sa rentabilité confirme la nécessité d'instituer un système de financement fiable et soutenu (Ülgen, 2007) qui permet de rencontrer les besoins des financeurs de termes de garantie de leurs fonds avec ceux des financés en termes d'accès aux fonds nécessaires pour investir en innovation.

L'analyse du système tunisien de financement de l'innovation montre les aides et les programmes financiers destinés à la R&D et à l'innovation sont communs à tous les secteurs à forte valeur ajoutée. Or, les différences des caractéristiques sectorielles

exigent des programmes et moyens de financement de la R&D plus ciblés et mieux adaptés aux besoins de chaque secteur. A titre d'exemple, il est impératif que les plafonds des primes de recherche soient proportionnels aux coûts de R&D ; ceux dans l'industrie pharmaceutique étant très élevés par rapport à d'autres secteurs.

En outre, en réponse aux problèmes liés au financement privé (notamment en matière d'exigences de garanties excessives aux demandeurs de financement), il est possible de prévoir une structure publique qui joue le rôle d'intermédiaire entre les demandeurs et les offreurs de financement des projets innovants ; cette intermédiation est censée accroître le pouvoir de négociation des inventeurs et de faciliter leur accessibilité aux ressources financières requises pour la mise en œuvre de leurs investissements en R&D. En contrepartie, des garanties de résultats de la part de l'inventeur seraient impératives envers la structure publique de garantie en vue d'inhiber d'une éventuelle déviation de l'exploitation effective de ces ressources acquises.

A travers une revue de la littérature théorique appuyée par étude empirique, **Ülgen (2007)** met en exergue la nécessité du recours à des intermédiaires financiers spécialisés (publics et privés) en vue de rationaliser l'organisation du financement de la R&D des firmes privées, tant en termes de temps que de coûts.

Dans ce sens, les laboratoires pharmaceutiques tunisiens peuvent multiplier les opportunités de financement de leurs innovations à travers la conclusion de partenariats financiers avec d'autres laboratoires, organismes financiers, fonds, étrangers et nationaux.

ii) Accroître le retour sur investissement sur le marché local

L'analyse de la structure de taille et de l'orientation stratégique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie montre la répartition du marché pharmaceutique tunisien sur un nombre élevé de PME qui se concurrencent sur des classes thérapeutiques davantage limitées (notamment en raison de la brevetabilité des médicaments). Ainsi, une concentration de l'industrie pharmaceutique tunisienne, sous forme de F&A, est une stratégie en mesure de renforcer les capacités de production des laboratoires locaux (partage des coûts, diversification des portefeuilles de produits, etc.) et donc d'accroître

leurs parts de marché, leur retour sur investissement et donc leurs opportunités de financement de l'innovation.

Ces stratégies sont d'autant plus opportunes et profitables aux laboratoires innovation orientés, étant donné que pour les autres laboratoires, elle s'inscrirait dans le cadre d'une stratégie de rationalisation des coûts de production et/ou de contournement des pressions exercées par la concurrence accrue sur le marché local.

Si cet effet de taille n'est pas l'unique moyen de renforcer les capacités financières d'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, il demeure d'une importance notable pour la dynamisation d'une concurrence locale constructive (incitative à l'innovation) plutôt que destructive (génératrice d'un effet d'éviction des laboratoires qui ne peuvent subsister aux contraintes financières du marché pharmaceutique tunisien). Cette proposition, formulée également dans une étude effectuée par l'API (**Cahiers du CEPI, 2005**), est appuyée par le cas de la Jordanie où le nombre de laboratoires locaux se limite à 16 unités. Bien entendu, la population de la Jordanie est inférieure à celle de la Tunisie, mais en même temps, l'accessibilité des laboratoires jordaniens à des marchés d'exportation diversifiés, justifierait un nombre plus élevés d'unités de production locale.

iii) Améliorer l'accessibilité des laboratoires pharmaceutiques tunisiens aux marchés d'exportation

Afin de promouvoir les exportations pharmaceutiques tunisiennes, deux catégories de mesures sont envisageables. La première, consiste à consolider le processus de libéralisation commerciale avec les pays du Maghreb et de l'Afrique Subsaharienne. Outre les accords de libre-échange généraux, la négociation de conventions bilatérales spécifiques aux produits pharmaceutiques est en mesure de promouvoir les exportations tunisiennes sur ces marchés. Ces mesures s'articuleraient autour de l'allègement des entraves administratives liées aux procédures d'approbation des dossiers d'AMM.

La deuxième se réfère au renforcement des opportunités d'accessibilité à des marchés plus exigeants en termes de qualité, en particulier, le marché européen ou américain. Ceci requiert la conformité des normes de qualité aux standards européens. Dans ce sens, si l'obligation des tests de bioéquivalence des médicaments génériques est une

mesure qui se traduirait par un effet d'éviction à court terme des laboratoires tunisiens à faibles capacités financières du marché local, elle a l'avantage de produire un effet de levier à long terme en matière de dynamisation des exportations pharmaceutiques tunisiennes sur le marché européen. L'exemple de la Jordanie ainsi que les affirmations de certains laboratoires pharmaceutiques enquêtés, consolident la pertinence de cette mesure : La mise à niveau des médicaments tunisiens aux standards européens « permettrait à l'industrie pharmaceutique locale de franchir de nouvelles frontières au-delà des seules destinations limitrophes, où d'ailleurs une saturation commence à apparaître ». De plus, cette réforme serait compatible avec la précédente (concentration de l'industrie pharmaceutique tunisienne) en vue de promouvoir l'émergence de laboratoires pharmaceutiques locaux de plus grandes capacités financières.

6.2.2.2- Consolider les atouts et suppléer les lacunes du SSNI en Tunisie

La pertinence de l'approche du SNI dans les PED est relativisée par (Djefflat, 2009, 2011). Selon lui, la dichotomie entre les acteurs du système d'innovation dans les PED, l'absence d'une demande effective des résultats de la R&D, elle-même située à des niveaux faibles, l'immaturation des institutions en matière de transferts de technologie, sont autant de facteurs qui relativisent la pertinence de l'approche du SNI dans les PED (Ibid).

De même, compte tenu l'écart de développement économique et en matière d'innovation, l'approche de « *catching-up* » ou de rattrapage, développée à travers les études des SNI des pays émergents, en particulier des BRICs semble également inappropriée pour l'analyse des SNI dans les PED, en l'occurrence du pays du Maghreb. Mais, le développement des réflexions sur cette problématique, a impliqué l'émergence d'une nouvelle conceptualisation des SNI dans les PED, celle du « décollage » de l'innovation (*take off*) (Djefflat, 2009 ; 2011). Il s'agit d'une approche qui propose une définition plus réaliste et mieux adaptée aux systèmes d'innovation des PED.

A ce même titre, il est important, dans la définition des recommandations pour le renforcement du SSNI en Tunisie, de viser des objectifs réalisables en fonction des caractéristiques de l'industrie pharmaceutique locale ainsi que des capacités

d'innovation des laboratoires locaux. En conséquence, l'enjeu de construction d'un SNI de décollage en Tunisie s'articulerait autour d'un certain ensemble de mesures liées à la définition d'une politique industrielle et de l'innovation plus adaptée aux objectifs de développement des laboratoires pharmaceutiques locaux et à leurs capacités et d'innovation (6.2.2.2.1) dont la mise en œuvre requiert l'institution d'une structure de gouvernance plus efficace (6.2.2.2.2).

6.2.2.2.1- Impératif de la redéfinition des objectifs et des instruments de la politique industrielle et de l'innovation tunisienne

Au niveau de la politique industrielle et de l'innovation tunisienne, nous soulignons un certain nombre de mesures qui visent la définition d'une combinaison d'incitations à l'innovation plus équilibrée et plus différenciée.

i) Au niveau de la politique technologique

Une stratégie susceptible d'appuyer les transferts de technologie vers l'industrie pharmaceutique tunisienne consiste à instituer des mesures d'incitations financières, fiscales, commerciales (accès préférentiel au marché tunisien), aux firmes pharmaceutiques étrangères *innovation-seeking* en vue de les encourager à entreprendre des coopérations de recherche, à conclure des contrats de licences sur des médicaments nouveaux, avec des laboratoires pharmaceutiques tunisiens *innovation-oriented* et donc de favoriser leur accès aux nouvelles technologies de pointe (cf. l'Inde).

L'accès à ces technologies constitue un facteur nécessaire mais non suffisant d'incitation à l'innovation pharmaceutique locale, dans la mesure où en l'absence d'une demande locale effective des résultats de la recherche, l'incitation à l'innovation décélère. C'est à ce niveau qu'apparaît l'importance de la consolidation des relations de complémentarité entre l'université et l'industrie afin de donner une poussée effective à la recherche fondamentale impulsée par la demande de l'industrie. Ceci implique une intervention plus effective de l'Etat dans la valorisation des résultats de la recherche qui va au-delà de la simple institution d'un cadre légal et réglementaire qui édite ces objectifs. L'enjeu est en effet d'assurer l'application du contenu de la politique technologique.

Un organe de transfert de technologie peut être mis en place à cet effet (cf. Banque Mondiale) en vue de servir d'intermédiaire entre les *technology producers* et les *technology consumers*. L'existence d'un tel organe est en mesure de renforcer le pouvoir de négociation des laboratoires pharmaceutiques tunisiens et d'accroître leurs opportunités à accéder aux nouvelles technologies des grandes firmes pharmaceutiques étrangères. L'objectif ultime étant de créer un « marché » de l'innovation (pharmaceutique) i.e. une demande effective, nécessaire pour propulser les investissements en innovation (**Aouadi, 2003**).

ii) Révision du cadre institutionnel

Ceci est d'autant plus opportun qu'un organe de veille et de contrôle de portée exécutive puisse être mis en place en vue d'assurer la réalisation des objectifs. Sur ce plan, une meilleure définition des objectifs, des missions et des instruments des institutions du système d'innovation est impérative afin que leur efficacité ne soit remise en cause par leur imbrication. Un tissu institutionnel moins centralisé est ainsi de nature à contrecarrer cette lacune (**Djeflat, 2009**).

L'efficacité des institutions, ainsi que de la politique industrielle et de l'innovation est d'autant plus confirmée qu'elle est ciblée et différenciée selon les secteurs. Par l'institution du code unique d'incitation à l'investissement, d'une part, et des mesures d'incitation à l'innovation, de l'autre, les frontières sectorielles de leur application deviennent floues : ces politiques « *ne consacrent que quelques pages sans contenu analytique et où il n'est question que de privatisation des entreprises publiques et du programme de mise à niveau* » (**Aouadi, 2003**).

iii) Enjeux en termes de la politique industrielle

Le développement d'une dynamique d'intégration verticale de l'industrie pharmaceutique tunisienne à travers la mise en place d'une politique de remontée des filières est en mesure d'accroître ses opportunités de développement. Le modèle japonais de la toile d'araignée montre, en effet, que la valorisation d'une avance technique, commerciale, technologique, dans un secteur en vue de développer les capacités financières, techniques, industrielles, etc. d'autres secteurs connexes, appuie l'autonomie de ces derniers (**Lorenzi et Truel, 1981**).

Etant fortement dépendante des importations de principes actifs, équipements, etc. l'industrie pharmaceutique tunisienne est pénalisée en termes de compétitivité. Des perspectives d'entamer l'industrie des principes actifs semble donc une opportunité de développement de l'industrie pharmaceutique locale. En revanche, étant donné que cette branche de la fabrication du médicament est « *la plus délicate, techniquement parlant, et la plus intensive en technologie* », ses perspectives sont réalisables exclusivement via des partenariats avec des producteurs étrangers de principes actifs.

6.2.2.2- Pour l'application effective des objectifs de la politique industrielle et de l'innovation en Tunisie

La finalité générale visée par l'ensemble de ces objectifs figure bien parmi les priorités de la politique tunisienne de l'innovation. Mais, la défaillance en termes de la réalisation de ces objectifs apparaît à deux niveaux.

- i) A un premier niveau, la concrétisation des objectifs fixés ne peut se produire que partiellement dans le cadre d'un système de gouvernance pénalisé par la persistance du poids de la bureaucratie et le manque de transparence et par l'adoption de mesures « *de nature centralisée et fortement appuyées par l'Etat* » et qui « *se font souvent en marge du potentiel de créativité largement décentralisé. Elles peinent de ce fait à arriver à des résultats probants* » (Djefflat, 2009). L'enjeu pour l'Etat tunisien est donc d'assurer plus de cohérence et de complémentarité entre les moyens et les objectifs et de garantir aussi une application rigoureuse des textes législatifs.

- ii) C'est ainsi qu'à un deuxième niveau la pertinence de la politique de l'innovation tunisienne est remise en cause. Son contenu et ses instruments sont importés des pays développés dont les caractéristiques économiques (Lundvall, 2011), les capacités et les performances d'innovation, les objectifs et les stratégies de développement sont différents de ceux des PED. Cette politique se révèle donc très ambitieuse par rapport aux capacités d'innovation locale ainsi que des objectifs stratégiques des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (dont environ 50% sont

non-innovation-oriented). Dans ce sens, il apparaît une sorte de clivage entre le contenu et les objectifs de la politique de l'innovation tunisienne et les stratégies et les objectifs des acteurs du système d'innovation en Tunisie. D'où la divergence entre les textes de la politique d'innovation de la Tunisie (promotion d'une industrie pharmaceutique de l'innovation) et ses réalisations (promotion d'une industrie pharmaceutique de la production).

La redéfinition des objectifs et des instruments de la politique d'innovation tunisienne actuelle en vue de mieux l'adapter aux capacités de production et d'innovation locale est une mesure impérative qui s'intégrerait dans le cadre d'une nouvelle structure de gouvernance économique moins bureaucratique, plus participative et plus transparente.

Autant d'enjeux qui se posent aujourd'hui à l'industrie pharmaceutique tunisienne et qui s'articulent autour de la question suivante : *la transition vers un nouveau système de gouvernance politique, se traduirait-elle par une transition vers une nouvelle meilleure structure de gouvernance économique ?*

CONCLUSION DU CHAPITRE

L'évaluation de l'efficacité du SSNI en Tunisie, dans le cadre de ce chapitre, a permis de déceler des lacunes d'ordre structurel qui freinent le développement des capacités d'innovation locale ainsi que les transferts de technologie vers l'industrie pharmaceutique tunisienne. Ceci nous a mené à informer la deuxième et la troisième hypothèse de la recherche et de conclure que la brevetabilité des médicaments en Tunisie se présente comme un frein à l'innovation pharmaceutique en Tunisie. En l'absence de mesures de consolidation des capacités d'absorption locale, de la dynamisation des transferts de technologie, de renforcement des interactions entre les différents acteurs du SSNI, les avantages de l'industrie pharmaceutique locale, notamment en termes de compétitivité prix, s'estomperaient face aux pressions croissantes exercées tant par la restriction des marges de prix que par la concurrence mondiale, en l'occurrence, des pays asiatiques. Ceux-ci ont pu développer leurs industries pharmaceutiques en dehors de la brevetabilité des médicaments, ce qui leur a permis d'acquérir un savoir-faire et d'accéder à des technologies de pointe via l'imitation. A contrario, l'application de la brevetabilité des médicaments en Tunisie se pose à un stade précoce de son évolution ; l'industrie pharmaceutique tunisienne est encore fortement dépendante de l'étranger en termes d'innovation (*innovation taker*).

Face à cette situation, les objectifs et les instruments de la politique tunisienne au regard de l'industrie pharmaceutique locale renvoient à une stratégie de développement axée sur la promotion de la recherche et de l'innovation et donc sur la consolidation du SSNI. En revanche, comme démontré, cette politique ne semble pas produire pleinement les résultats escomptés. Ceci révèle donc une divergence entre les objectifs de la politique industrielle et de l'innovation et leur réalisation.

Cette divergence peut s'expliquer par le double enjeu que représente l'industrie pharmaceutique tunisienne étant à la fois une industrie *science based*, qui devrait être basée sur la recherche et l'innovation afin d'assurer une compétitivité structurelle, et une industrie étroitement liée à la santé publique qui devrait accroître l'accessibilité de

la population tunisienne aux médicaments à travers l'assurance d'une compétitivité prix. Cette idée renvoie au paradoxe entre les objectifs d'ordre économique et les objectifs d'ordre social de l'industrie pharmaceutique tunisienne.

La confrontation entre ces deux volets s'est accentuée avec l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments en Tunisie et qui, nous le rappelons, restreint les perspectives de développement de l'industrie pharmaceutique tunisienne à deux alternatives : i) la promotion d'une industrie orientée vers la production sous licence et de médicaments génériques standardisés i.e. *production seeking* ou *non-innovation oriented* ou ii) la promotion d'une industrie basée sur la R&D et l'innovation i.e. *innovation seeking*. La première alternative émane d'une vision « court termiste » ; ses avantages pour l'industrie pharmaceutique tunisienne s'estomperaient progressivement face à l'importante compétitivité-prix exercée par les pays émergents d'Asie²¹⁴.

A contrario, la deuxième alternative, permet certes, de construire une industrie pharmaceutique locale innovant et donc d'assurer une compétitivité structurelle en mesure de garantir un meilleur positionnement sur le marché mondial davantage concurrentiel. Mais, sa réalisation demeure tributaire de la capacité de l'Etat tunisien à combler les faiblesses de son SSNI. Ceci requiert de contrebalancer les effets négatifs de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation et les transferts de technologie via l'imitation, par la mise en place de mécanismes permettant de favoriser ces transferts via d'autres modes alternatifs i.e. les coopérations. Il s'agit donc de deux objectifs réciproquement liés : d'une part, le renforcement du SSNI se traduit par le renforcement des capacités d'absorption et d'innovation locales et donc par la dynamisation des transferts de technologies de pointe vers l'industrie pharmaceutique tunisienne. De l'autre, le renforcement des capacités d'absorption et d'innovation locales et donc par la dynamisation des transferts de technologies de pointe vers l'industrie pharmaceutique tunisienne sont autant de mécanismes qui consolident le SSNI en Tunisie.

Sur ce plan, et afin que les objectifs de la politique d'innovation tunisienne puissent se concrétiser, un ensemble de recommandations a été formulé sur la base du bilan du SSNI, des résultats de l'enquête et des enseignements tirés des expériences étrangères

²¹⁴ Les caractéristiques des industries pharmaceutiques des pays émergents d'Asie et d'Amérique Latine, sont analysées en détail au niveau de la section suivante.

en matière de l'établissement d'un système de construction des compétences dans le cadre de la brevetabilité des médicaments. Ces recommandations s'articulent autour de deux volets complémentaires. Le premier revient à renforcer les capacités d'innovation intrinsèque des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie et le deuxième consiste à la mise en place de mécanismes permettant de consolider le SSNI, notamment à travers la dynamisation des interactions entre les différents acteurs de l'innovation (producteurs, consommateurs, institutionnels).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'extension géographique de la brevetabilité des médicaments est une réforme d'une ampleur considérable dans les PED où elle n'y était pas reconnue avant l'entrée en vigueur des accords ADPIC. Les débats qu'a soulevés cette réforme, d'une part, et la négociation au sein de l'OMC d'une question qui relève des compétences de l'OMPI, d'autre part, sont des éléments qui confirment l'idée, souvent soulignée dans la littérature économique, que derrière la signature des accords ADPIC dans un contexte de commerce international, se cache l'objectif de leur donner une plus grande expansion, de par le caractère multidisciplinaire de l'OMC. Dans ce sens, l'application des ADPIC dans les PED se présente comme une contrainte impulsée par les pays développés et les *Big Pharma* (Coriat, 2008).

Ceci explique les polémiques qui se leurs sont associées depuis leur signature et qui se sont traduit par une croissance exponentielle du nombre de travaux de recherche théoriques et empiriques sur la question de la brevetabilité des médicaments dans les PED. Alors que ces études, s'articulent en majorité autour de ses impacts sociaux, notamment en matière d'accessibilité de ces pays aux traitements, nous avons choisi de traiter de question dans une optique différente, celle de l'impact sur l'innovation pharmaceutique dans les PED.

Dans une première étape, cette problématique, jusqu'à lors peu explorée dans la littérature économique, a été abordée dans une approche théorique d'abord à travers une analyse puisée dans les développements théoriques afin d'extraire les fondements théoriques qui justifient la légitimité de la brevetabilité, en l'occurrence dans le secteur pharmaceutique. Cette analyse se réfère essentiellement au débat qui oppose un modèle d'innovation basé sur la libre concurrence et le libre accès aux résultats de la recherche : *free knowledge market* à un modèle soulignant les avantages de l'intervention publique pour promouvoir l'innovation. La nature publique de la connaissance, qui n'est rien d'autre que le contenu d'une invention ou une innovation, induit des défaillances du *free knowledge market*. En effet, la connaissance est un bien public i.e. non rival, non excluable, dont la demande est indivisible. En ce sens, il peut être consommé par un

nombre illimité de consommateurs sans que la quantité consommée par les uns ne diminue la quantité restante pour les autres. Dans le secteur pharmaceutique, cette caractéristique se traduit par des coûts de reproduction des médicaments largement inférieurs à leurs coûts de production, souvent très élevés en raison de l'importance des coûts de R&D dans ce secteur.

Dans l'industrie pharmaceutique où sur environ 10.000 molécules cibles, une seule molécule arrive au stade de développement et est commercialisée sous forme de médicament fini. Ainsi, sous l'effet conjugué de l'incertitude importante liée à l'activité d'innovation pharmaceutique, la non-rivalité des biens est un facteur qui implique l'apparition et l'expansion du phénomène de passagers clandestins. Ceux-ci sont des investisseurs rationnels qui optent pour la stratégie d'imitation de l'innovation -à des coûts inférieurs (innovation takers)- plutôt que de la stratégie d'innovation (innovation makers). Une généralisation de ce comportement se traduirait par une défaillance du *free knowledge market* impliquée par un sous-investissement en innovation dont la correction requiert une intervention publique. Celle-ci peut être directe, sous forme d'investissements publics à la R&D ou de supports financiers aux investissements privés en R&D ou indirecte, via l'institution du cadre légal et réglementaire favorable à l'investissement en innovation. Le système de brevet figure, parmi cette deuxième catégorie d'intervention publique.

De par le monopole temporaire de 20 ans qu'il accorde à son titulaire, le brevet permet la rentabilisation des dépenses importantes effectuées en R&D, par la pratique d'un prix de monopole. Faut-il noter que le brevet est générateur à la fois de droits et d'obligations. Ainsi, le détenteur du brevet est tenu de divulguer la technologie incorporée dans l'invention brevetée ; le brevet distingue donc le droit d'accéder à l'invention du droit de l'exploiter. Dans ces conditions, il se présente comme le meilleur outil adapté aux biens non rivaux (**Arrow, 1962**) et est censé dynamiser les investissements en innovation.

Cette relation théoriquement positive est, par contre nuancée, étant donné la complexité du processus de l'innovation. D'abord, il est impératif de souligner que l'impact de la brevetabilité sur l'innovation doit être discuté par rapport à deux phases différentes mais complémentaires : en amont de l'innovation (i.e. impact en termes d'incitation à l'innovation) et en aval de l'innovation (i.e. impact sur la protection de l'innovation

contre l'imitation). Ainsi, au niveau de la première phase, l'impact de la brevetabilité dépend de la stratégie de la firme, de l'industrie ou de l'économie en matière d'innovation i.e. si et dans quelle mesure elle est *innovation-oriented*.

L'*innovation orientation* apparaît dans les stratégies de constitution du capital-savoir de la firme et dans quelle mesure celles-ci sont orientées vers *l'accumulation* i.e. vers l'exploration et l'exploitation de la connaissance et de la technologie en vue de l'innovation mineure et/ou majeure ou au contraire orientées vers la *valorisation* du capital-savoir existant purement pour des objectifs de production. Si la firme n'est pas *innovation oriented*, alors la brevetabilité se révèle non significative sur l'incitation à l'innovation. Mais, si la firme est *innovation oriented*, alors l'impact dépend de ses capacités et de ses performances de l'innovation. Plus celles-ci sont développées, plus l'impact tend à être positif.

Leur développement s'effectue tant en interne (l'exploitation des ressources internes d'innovation) ou en externe (i.e. via les transferts de technologie en provenance d'acteurs extérieurs). Dans une optique dynamique, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation dépend de son impact sur les transferts de technologie et qui se révèle divergent selon les modes de transferts. Ainsi, alors que la brevetabilité se présente comme un frein aux transferts de technologie via l'imitation ou la mobilité des personnels, son influence sur les transferts via l'IDE, le commerce extérieur, les licences et les coopérations de recherche, est *a priori* positive, mais dépend des capacités d'absorption des firmes d'accueil. Le développement des capacités d'absorption de la firme accroît son accessibilité aux nouvelles technologies de pointe dont le transfert est facilité par un climat de confiance et de garantie contre l'imitation créé par la brevetabilité.

Le niveau des capacités d'absorption d'une firme n'est pas subordonné seulement à ses propres stratégies, dans la mesure où il dépend de la qualité du système d'innovation dans lequel la firme s'inscrit. Ainsi, en adoptant l'approche systémique de l'innovation, nous avons analysé théoriquement la relation triptyque : *brevetabilité – transferts de technologie – innovation*. Il en ressort que l'impact de la brevetabilité, n'étant qu'une parmi une panoplie des composantes du système d'innovation, est tributaire de la capacité du système d'innovation à créer une dynamique d'innovation et de transferts de technologie fondée sur la création et l'amélioration des capacités d'absorption.

Globalement, en dépit des pistes heuristiques fournies par ce cadre théorique, étant tributaire des caractéristiques spécifiques aux pays et aux secteurs, l'impact de la brevetabilité sur l'innovation, se révèle équivoque.

D'où, l'intérêt de cibler l'analyse sur un cas particulier, celui de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Le choix de la Tunisie pour analyser l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique, est fondé sur trois motivations : i) la première se rapporte à la croissance notable que connaît l'industrie pharmaceutique tunisienne depuis les vingt dernières années, ii) la deuxième est liée à l'actualité de la question de par l'entrée en vigueur de la brevetabilité des médicaments en Tunisie depuis janvier 2006 et iii) la troisième motivation se réfère aux objectifs de la politique industrielle et de l'innovation en Tunisie axés sur la promotion de la R&D dans des domaines prioritaires dont la santé et donc entre autres le secteur pharmaceutique.

A partir de là, la question a été donc de déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. L'analyse de double dimension, au niveau du système d'innovation et au niveau des laboratoires pharmaceutiques, effectuée à cet effet révèle, à un premier niveau, les efforts notables déployés par la Tunisie pour la construction d'une industrie pharmaceutique locale à fort potentiel de croissance. Dans l'objectif de développer une industrie pharmaceutique locale *innovation oriented* l'Etat tunisien a investi dans la consolidation de son système sectoriel d'innovation. Compte tenu des doubles frontières (géographique et sectorielle) des mesures et institutions mises en œuvre à cet effet, nous pouvons parler de l'émergence d'un système sectoriel (*cf.* pharmaceutique) national d'innovation en Tunisie (SSNI).

Dans une approche complémentaire à l'analyse descriptive du SSNI, qui ne permet pas d'évaluer les capacités et les performances d'innovation pharmaceutique locale à long terme, une étude empirique, plus réaliste et pensée de manière à identifier les capacités et les performances actuelles et les « perspectives » de l'innovation pharmaceutique en Tunisie a été effectuée sous forme d'une enquête qualitative menée auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Elle nous a permis de tirer un certain nombre de résultats qui s'articulent autour des points suivants :

-
- i) Le marché pharmaceutique tunisien est réparti sur un nombre important de laboratoires, en majorité, de petite et moyenne taille ;
 - ii) La construction de l'indice de l'innovation pour les laboratoires pharmaceutiques enquêtés montre qu'environ 50% d'entre eux sont *non-innovation oriented* ;
 - iii) Les capacités d'innovation des laboratoires *innovation-oriented* sont globalement modestes mais élevées par rapport à leurs performances de l'innovation, en ce sens que nous observons une inefficience en matière d'innovation : les investissements dans les inputs de l'innovation (en capital-humain, en équipement, en R&D) ne génèrent pas le niveau d'outputs de l'innovation escomptés ceci s'explique par une défaillance au niveau des throughputs de l'innovation i.e. au niveau de l'exploitation des inputs et de leur processus transformation. Ce processus requiert une technicité et une fiabilité qui permet de réaliser le même niveau d'outputs en utilisant des quantités moindres d'inputs ou encore de réaliser un niveau plus élevés d'outputs avec les mêmes quantités d'inputs ;
 - iv) Cette inefficience de l'innovation observée au sein d'un grand nombre des laboratoires innovation oriented (hormis les deux laboratoires innovation leaders) reflète une faiblesse des capacités d'innovation pharmaceutique locale et souligne l'immaturation du SSNI pour défaut d'encadrement de ces laboratoires ;
 - v) L'innovation est concentrée au sein de quelques laboratoires tunisiens et qui sont les plus performants au niveau du taux d'exportation, de production locale, et de partenariats industriels et de recherche avec des laboratoires étrangers ;
 - vi) L'analyse des caractéristiques des outputs de l'innovation pharmaceutique locale révèlent que ces innovations sont toutes issues d'investissements en R&D effectués sur des molécules déjà existantes et tombées dans le domaine public. Il s'agit donc d'innovations mineures de seconde génération ce qui s'inscrit dans le cadre d'un modèle d'innovation cumulative où le brevet se révèle plutôt un frein à son développement ;
 - vii) Les transferts de technologies vers les laboratoires pharmaceutiques tunisiens et filiales étrangères en Tunisie se résument en majorité à des accords de licence de production ou de sous-traitance de molécules en phase de maturité ou de déclin,

alors que les molécules en phase de lancement, de développement ou de croissance sont exportées directement par les laboratoires étrangers sur le marché tunisien ; ceci dénote d'une stratégie de centralisation de la technologie au sein des maisons-mères.

Dans ces conditions, la première hypothèse de notre recherche qui présume que « la brevetabilité des médicaments est un vecteur d'innovation pharmaceutique en Tunisie » est infirmée.

Par ailleurs, l'impact de la brevetabilité des médicaments sur les transferts de technologie dans le secteur pharmaceutique en Tunisie, dépend du mode de transfert. De toute évidence, il est négatif sur les transferts via l'imitation ce qui explique le recul de la part des génériques d'extension dans la production des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Au niveau des transferts via l'IDE, les licences et les coopérations de recherche, l'impact de la brevetabilité s'avère *actuellement* flou. Les transferts via l'imitation se sont en partie transformés par des contrats de licence, des IDE et des coopérations. Donc l'impact dépend du solde entre la baisse des transferts de technologie via l'imitation et l'augmentation de ceux via les seuls moyens désormais « légaux » depuis la brevetabilité des médicaments.

L'impact de la brevetabilité sur l'innovation pharmaceutique endogène et exogène (via les transferts de technologie) se révèle non significatif pour certains laboratoires (*non-innovation oriented*), négatifs pour d'autres (les laboratoires *innovation oriented* mais à faibles capacités et performances d'innovation) et ambigu pour d'autres (les deux laboratoires *innovation leaders*).

Ainsi, globalement, l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie se révèle négatif à court terme.

Mais qu'en est-il pour l'impact à long terme ? Dans quelle mesure l'idée de Schumpeter selon laquelle les pratiques monopolistiques engendrent des effets négatifs à court terme qui seront contrebalancés par des effets de levier à long terme ?

La réponse à ces questions se trouve dans la trajectoire que prendra la politique industrielle au regard du secteur pharmaceutique tunisienne. Deux visions sont envisageables : la promotion d'une industrie production seeking (orientée vers la

consolidation des capacités de production locale de médicaments génériques standardisés à faible valeur ajoutée) ou la consolidation des institutions du SSNI en vue de construire une industrie *innovation seeking* (du moins en ciblant les quelques laboratoires innovants).

Alors que la première alternative est plus réalisable pour une industrie naissante et à capacités d'innovation imitées comme l'industrie pharmaceutique tunisienne, elle présente l'inconvénient d'être d'une portée « *court termiste* » et qui ne peut donc générer des impacts positifs durables. A long terme, les avantages accordés en vue de soutenir une telle stratégie, étant d'une attractivité conjoncturelle, s'estomperaient face à la concurrence intensifiée exercée par les industries pharmaceutiques émergentes d'Asie. Cette stratégie s'avèrerait donc autodestructive (**March, 1991**). La deuxième alternative, plus difficile à mettre en place compte tenu les contraintes financières, technologiques, industrielles, commerciales, imposées à l'industrie pharmaceutique tunisienne, permettrait à la Tunisie de se construire un secteur plus innovant, plus compétitif, plus indépendant de l'étranger.

Ceci est d'autant plus réalisable que l'Etat tunisien s'attèle à consolider son SSNI à travers la mise en place d'une politique de l'innovation plus volontariste basée sur la valorisation du capital humain (au même titre que la politique d'inversion de l'exode des cerveaux en Jordanie), l'attraction des IDE *innovation seeking* (à travers des mesures d'incitation accordées par l'Etat), l'accroissement des opportunités de croissance à l'export (via l'encouragement aux F&A entre laboratoires locaux, la consolidation des coopérations avec des laboratoires maghrébins, l'extension des marchés d'exportation vers les pays européens par l'amélioration de la qualité du label « *made in Tunisia* » en imposant la condition de bioéquivalence).

Ce sont des enjeux qui se posent aujourd'hui avec la plus grande acuité à l'industrie pharmaceutique tunisienne qui fait face à des contraintes multidimensionnelles (concurrentielles, réglementaires, commerciales, sociales, etc.).

Dans ces conditions, il apparaît que la brevetabilité des médicaments en Tunisie se présente comme une contrainte imposée à un stade de développement prématuré de l'industrie pharmaceutique tunisienne.

L'expérience de l'Inde, du Brésil ou de la Jordanie montre que des industries véritablement indépendantes ont pu se développer par la copie et donc en dehors de la brevetabilité des médicaments. De même, la brevetabilité des médicaments ne s'est imposée dans les pays développés que lorsque leurs industries se sont transformées d'industries imitatrices en des industries innovatrices. Ainsi, la brevetabilité des médicaments en Tunisie ne peut être génératrice d'impacts positifs sur l'innovation locale que lorsque l'industrie pharmaceutique tunisienne se transforme d'une industrie « imitatrice nette » (*innovation taker*) en une industrie « innovatrice nette » (*innovation maker*). Ceci ne peut se réaliser que partiellement dans le cadre d'un SSNI encore immature et déstructuré (Djeflat, 2009) et d'un système de gouvernance économique toujours marquée par la persistance du poids de la bureaucratie et du manque de transparence.

Mais la défaillance émane-t-elle du contenu de la politique de l'innovation ou de son application ?

Certes, d'une part, la déviation de la concrétisation des objectifs de la politique de l'innovation est une défaillance majeure qui reflète le laxisme de l'Etat en matière de la mise en place de mécanismes fiables de contrôle et de veille à l'application effective des objectifs fixés et surtout à la définition précise de leurs missions afin d'éviter les éventuelles imbrications de leurs missions. Ces organismes seraient d'autant plus crédibles que leurs missions sont indépendantes mais complémentaires en même temps.

D'autre part, si les objectifs de la politique de l'innovation tunisienne sont compatibles avec la structure des systèmes d'innovation des pays développés, ils semblent très ambitieux pour une économie émergente comme la Tunisie. Dans ce sens, il est impératif que des objectifs, plus réalistes et plus réalisables, soient redéfinis de manière à mieux cibler les problèmes particuliers du SSNI en Tunisie et mieux s'adapter à ses capacités d'innovation locale.

Ceci est opportun dans le cadre d'une nouvelle structure de gouvernance économique moins bureaucratique, plus participative et plus transparente. Autant d'enjeux qui se posent aujourd'hui à « une Tunisie » située à un stade dynamique de transformation politique et économique. Deux scénarios sont envisageables. Le premier, pessimiste, consiste à la détérioration de la stabilité politique du pays qui engendrerait une

dégradation des atouts du SSNI et une accentuation de ses faiblesses en matière d'attraction à des investisseurs pharmaceutiques *innovation seeking*.

Le deuxième scénario, optimiste, correspondrait à une transition vers une structure de bonne gouvernance politique associée à une transition progressive vers une nouvelle structure de gouvernance économique. Celle-ci serait-elle susceptible de contrebalancer les faiblesses du SSNI en Tunisie et d'en favoriser les atouts. Ceci est d'autant plus réalisable qu'une politique industrielle et technologique plus volontariste puisse être mise en œuvre par l'Etat tunisien en vue d'appuyer le processus de construction et de valorisation des compétences humaines, la dynamisation des transferts de technologie et donc la consolidation des capacités d'innovation locale. Car ce n'est que dans ces conditions que la brevetabilité des médicaments en Tunisie pourrait se transformer d'une contrainte en une opportunité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ARTICLES, OUVRAGES ET CHAPITRES D'OUVRAGES

1. **Abecassis, P. et Coutinet, N. (2008)** « Caractéristiques du Marché des Médicaments et Stratégies des Firmes Pharmaceutiques », *Horizon Stratégiques*, N°7, janvier-mars 2008.
2. **Acharya, R. and Keller, W. (2007)**, Technology Transfer Through Imports, National Bureau of Economic Research Working Paper No.13086, Cambridge, MA.
3. **Aghion, P. and Howitt, P. (1992)**, “A model of growth through creative destruction”, *Econometrica*, Vol.60, Issue 2, pp.323-351.
4. **Aghion, P. et Howitt, P. (2000)**, « *Théorie de la croissance endogène* », Dunod.
5. **Aizenman, J. (1992)**, “Exchange rate flexibility, volatility and domestic and foreign direct investment”, IMF Staff Paper, no 4.
6. **Allred, B.B. and Park, W.G. (2007)** “The Influence of Patent Protection on Firm Innovation Investment in Manufacturing Industries”, *Journal of International Management*, Vol.13, Issue 2, June 2007, pp 91-109.
7. **Amable, B. (2003)**, « Systèmes d’innovation », in, Mustar, P. et Penan, H. (Eds.) « *L’encyclopédie de l’innovation* », Economica, Paris, 749p.
8. **Amable, B., Barré, R. et Boyer, R. (1997)**, « *Les systèmes d’innovation à l’ère de la globalisation* », Economica, Paris.
9. **Anand, B. and T. Khanna (2000)** “The structure of licensing contracts” *Journal of Industrial Economics*, vol.48, Issue 1, pp.103-135.
10. **Andersen, E. and Lundvall, B.A. (1997)**, “National innovation systems and the dynamics of the division of labor”, in, Edquist, C. (ed.), “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London, pp.242-265.
11. **Andreff, W. (1996)**, *Les multinationales globales*, La Découverte, Paris.
12. **Angell, M. (2005)** « *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques - Comment elles nous trompent et comment les contrecarrer* », Ed. Les Mieux-être, 2005, 320p.
13. **Antomarchi, P. (1998)**, « *Les barrières à l’entrée en économie industrielle* », L’Harmattan, 188p.
14. **Antonelli, C., (2005)** “Models of knowledge and systems of governance”, *Journal of Institutional Economics*, vol.1, n°1, 51-73.

15. **Aouadi, S. (2003)**, « Le rendement de l'investissement dans la Recherche-développement: approche méthodologique et illustration empirique en Tunisie, dans les pays arabes et dans le monde », *Revue Tunisienne d'Economie et de Gestion*, N°20.
16. **Arnoux, Y. (2005)**, Les Entreprises du Médicaments, Biotechnologies, http://www.cerpet.education.gouv.fr/STI/actualite_sti/leem-biotech_jan06/leem-bio_n11-06.pdf
17. **Arora, A. and Gambardella, A. (1990)**, “Complementarity and External Linkages: the Strategies of the Large Firms in Biotechnology”, *Journal of Industrial Economics*, vol.38, Issue 4, pp.361-379.
18. **Arora, A. and R. Merges (2003)** “Specialized supply firms, property rights and firms’ boundaries”, *Industrial and Corporate Change*, No.13, pp.451-475.
19. **Arora, A., Fosturi, A. and A. Gambardella (2001)**, “*Markets for Technology: the Economics of Innovation and Corporate Strategy*”, MIT Press, Cambridge, Mass.
20. **Arrow, K.J. (1962)** “Economic Welfare and the Allocation of Resources for Inventions”, in, “*The Rate and Direction of Inventive Activity: Economic and Social Factors*”, Ed. R.R. Nelson, Princeton University Press.
21. **Arvanitis, S. and Hollenstein, H. (2004)**, “European Data Watch: Firm Panel Data from the Swiss Innovation Survey”, *Journal of Applied Social Science*, vol. 124(2), pages 305-314.
22. **Asheim, B. and Gertler, M. (2004)**, “Understanding regional innovation systems”, in, J. Fagerberg, D. Mowery and R. Nelson, *Handbook of Innovation*, Oxford: Oxford University Press.
23. **Asheim, B.T., Isaksen, A., (2002)**, “Regional innovation systems: the integration of local ‘Sticky’ and global ‘ubiquitous’ knowledge”, *Journal of Technology Transfer*, n°27, p.77-86.
24. **Asiedu, E. (2002)**, “On the determinants of foreign direct investment to developing countries: Is Africa Different?”, *World Development*, Vol.30, No.1107-119.
25. **Atukeren, E. (2004)**, “Interactions between Public and Private Investment: Evidence from Developing Countries”, Swiss Institute for Business Cycle Research, Juin 2004.
26. **Ayachi, F. et Berthomieu, C. (2006)**, « Les déterminants des investissements directs étrangers européens et la gouvernance dans la région MEDA: une estimation par la méthode des moments généralisés », Colloque du GDR CNRS "EMMA" (Economie Méditerranée Monde Arabe), Université de Galatasaray, Istanbul, Turquie, 26-27 mai 2006.
27. **Azzouna, R. et Hamdane, R. (2007)** « Décret du 15 juin 1888, premier décret réglementant l'exercice de la pharmacie en Tunisie, et évolution de la législation pharmaceutique avant et après l'indépendance », *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, Vol.54, N°352, pp.479-496, 2007.
28. **Bain, J. (1956)**, “*Barriers to New Competition*”, Harvard University Press, 1956.
29. **Barney, J.B., (1986)**, “Organizational culture: can it be a source of sustained competitive advantage?”, *Academy of Management Review*, 11(3), pp. 656-665.

30. **Bates, M.J. (2005)**, “Information and Knowledge: An Evolutionary Framework for Information Science”, *Information Research*, Vol. Issue 4, paper 239.
31. **Bedoui, A. (1996)** « L’ajustement structurel et ses effets sur l’économie tunisienne », International Network of Engineers and Scientists for global Responsibility (INES), Juillet 1996.
32. **Ben Romdhane, M. (2007)** « Commerce et Stratégies de Développement. Cas de la Tunisie », Centre Africain de Politique Commerciale, N°53, Janvier 2007.
33. **Benlakhdar, C. et Foucault, M. (2004)** “Brevets et innovation: une comparaison transatlantique”, *La Revue Internationale et Stratégique*, N°55, Automne 2004.
34. **Benoit, J-P. (1985)**, “Innovation and Imitation in a Duopoly.” *Review of Economic Studies*, January, vol.52, Issue 1, pp.99–106.
35. **Bentham, J. (1843)**, “*A Manual of Political Economy*”, MSS, available online: <http://www.efm.bris.ac.uk/het/bentham/manualpoliticeconomy.pdf>
36. **Bernard, H.R. (2000)**, *Social Research Methods: Qualitative and Quantitative Approaches*, Sage, 659p.
37. **Berndt, E.R., Ling, D. and Kyle, M.K. (2003)**, “The Long Shadow of Patent Expiration: Generic Entry and Rx-to-OTC Switches”. pp.229-273, in, M. Shapiro and R.C. Feenstra (eds.) : “*Scanner Data and Price Indexes*”, NBER Studies on income and Wealth (Chicago, IL : University of Chicago Press).
38. **Berthet-Maillois, E. (2008)** « Brevet, CCP et Protection des données de l’AMM », Février 2008, <http://adediem.com/docs/Adediem%2011fev%20-%20Protection%20Brevets%20-%20Berthet%20Maillois.pdf>
39. **Billaut, J.C., Bouyssou, D. et Vincke, P. (2010)**, « Faut-il croire le classement de Shanghai ? Une approche fondée sur l’aide multicritère à la décision », *Revue de la Régulation, Capitalisme, Institutions, Pouvoir*, n°8, 2^{ème} semestre 2010.
40. **Birkett, D.J. (2003)** “Generics - Equal or Not?”, *Australian Prescriber*, Vol. 26, N°4, <http://www.australianprescriber.com/magazine/26/4/85/7/>
41. **Bizet, M.J. (2003)**, « Les ADPIC et la santé publique », Conférence Parlementaire su L’OMC, Session de Cancun, 9 et 12 Septembre 2003 ; <http://www.ipu.org/splz-f/cancun/5b.pdf>
42. **Blanchet, A. (1995)**, *L’enquête et ses méthodes, l’entretien*, 125p, Nathan, Paris.
43. **Blanchet, A. et Gotman, A. (1992)**, *L’enquête et ses méthodes, l’entretien*, Nathan, Paris.
44. **Blejer, M.I. and Khan, M.S. (1984)**, “Government policy and private investment in developing countries”, *IMF Staff Paper*, No.31.
45. **Blomström, M. and Kokko A. (1998)**, Multinational Corporation and Spillovers, *Journal of Economic Surveys*, Vol.12, No.3, pp.247-277.
46. **Blonigen, B.A. (2005)**, “A Review of the Empirical Literature on FDI Determinants”, *NBER Working Paper*, no 11299.

47. **Boidin, B. et Lesaffre, L. (2009)**, « Droits de la propriété Intellectuelle, Partenariats entre Firmes Pharmaceutiques et Accès des Pays Pauvres aux Médicaments », *Economies et Sociétés*, N°6/2009, pp. 1049-1075.
48. **Boldrin, M. and Levine, D.K. (2008)** « Against intellectual property monopoly », Chapter 9, *The Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press.
49. **Bondt, R. (de) (1996)**, “Spillovers and innovative activities”, *International Journal of Industrial Organization*, No.15, pp.1-28.
50. **Boukha, H-F. et Zatl, N. (2001)**, « L’IDE dans le bassin méditerranéen, ses déterminants et son effet sur la croissance », FEMISE network, Institut de la Méditerranée.
51. **Boyer, R. et Didier, M. (1998)**, « *Innovation et croissance: relancer une dynamique de croissance durable par l’innovation* », Innovation et Croissance, La Documentation Française, Paris.
52. **Brainard, L. (1993)**, “A Simple Theory of Multinational Corporations and Trade with a Trade-off between Proximity and Concentration”, *NBER Working Paper*, no 4269.
53. **Branstetter, L.G., Fisman, R. and Foley, C.F. (2003)** “Do Stronger Intellectual Property Rights Increase International Technology Transfer? Empirical Evidence from U.S. Firm-Level Panel Data”, APEC, Columbia Business School, Discussion Paper N°20, July 2003.
54. **Breschi, S. and Malerba, F. (1997)**, “Sectoral innovation systems, technological regimes, Schumpeterian dynamics and spatial boundaries”, in, Edquist, C. (ed.), “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London, pp.130-156.
55. **Brubaker, E. (1975)**, « Free ride, free revelation, or golden rule », *Journal of Law and Economics*, N°18, April, pp.147-161.
56. **Buchanan, J.M. (1962)**, « Politics, Policy, and the Pigovian Margins », *Economica*, No.29, pp.17-28.
57. **Buchanan, J.M. and Flowers, M.E. (1975)**, “*The Public Finances: An Introductory Textbook*”, 4th ed., Homewood, Ill: Richard D. Irwin.
58. **Buckley, P-J. and Casson, M-C. (1976)**, “*The Future of the Multinational Enterprise*”, Homes & Meier, London.
59. **Cacomo, J-L. (2005)** « *L’épopée de l’innovation : Innovation technologique et évolution économique* », L’Harmattan, Paris, 148p.
60. **Caliari T. and Ruiz, R. (2010)**, “Brazilian pharmaceutical industry and generic drugs: the political intentions and the unexpected changes”, paper presented at the DRUID Summer Conference 2010 at the Imperial College, London Business School, London, June 2010.
61. **Callon, M. (1991)**, « Réseau technico-économiques et irréversibilités », in, Boyer, R., Chavanne, B. et Godar, O. (éds.), « Les figures de l’irréversibilité en économie », Presse de l’EHSS, Paris.

62. **Carlsson, B., Jacobsson, S., Holmen, M. and Rickne, A. (2002)**, “Innovation systems: analytical and methodological issues”, *Research Policy*, N°32, pp. 233-245.
63. **Canning, D., Fay, M. and Perotti, R. (1994)**, “Infrastructure and Growth”, in, Baldassari, M., Paganetto, L. and Phelps, E. (Eds.), “*International Differences in Growth Rates*”, Mac-Millan Press Ltd, London.
64. **Capron, H. and Cincera, M. (2001)**, “Assessing the institutional set-up of national innovation systems”, in, T. M. Khalil, L. A. Lefebvre and R. M. Mason (Eds.), “*Management of Technology: The Key to Prosperity in the Third Millenium*”, Elsevier Science, pp.207-222.
65. **Caracostas, P. and Soete, L. (1997)**, “The building of cross-border institutions in Europe: Towards a European system of innovation?”, in, Edquist, C. (ed.), “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London, pp.395-419.
66. **Carayannis, E.G. and Provan, M. (2008)** “Measuring firm’s innovativeness: towards a composite innovation index built on firm innovative posture, propensity and performance attributes”, *International Journal of Innovation and Regional Development*, Vol.1, No.1, pp.90-107.
67. **Carlino, J. (2001)**, “Knowledge spillovers: the cities’ role in the new economy”, *Business Review*, Q4, pp.17-26.
68. **Carlsson, B. and Stankiewicz, R. (1991)**, “On the nature, function and composition of technological systems”, *Journal of Evolutionary Economics*, 1, pp.93-118.
69. **Carré, D. et Levratto, N. (2011)**, ”Dynamique des territoires, agglomération et localisation des firmes”, *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°2011/2-35, pp.183-206.
70. **Carter, A. P., (1989)**, “Know-how trading as economic exchange”. *Research Policy*, 18, pp.1-9.
71. **Casadella, V., Benlahcen-Tlemceni, M. (2006)**, “De l’applicabilité du système national d’innovation dans les pays moins avancés”, *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, n° 24, pp.59-90.
72. **Cassier M. and Correa, M. (2003)**, “Patents, innovation and public health: Brazilian public sector laboratories’ experience in copying AIDS drugs”, in *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenge*, Ed. ANRS, pp.89-107.
73. **Cassier, M. et Correa, M. (2010)**, « Brevets de médicament, luttes pour l’accès et intérêt public au Brésil et en Inde », *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°2010/2,-32, pp.109-127.
74. **Caves, R. (1974)**, “Causes of direct investment: Foreign firms shares in Canadian and United Kingdom manufacturing industries”, *Review of Economics and Statistics*, vol. 56, p. 279-293.
75. **Caves, R. (1984)**, “Economic Analysis and the quest for Competitive advantage”, *American Economic Review*, vol. 74, May, p.127-136.

76. **Cecchini, L. (2002)** «Les Déterminants des IDE dans les pays du bassin méditerranéen», Communication au Colloque de l'université de printemps des économies méditerranéennes et du monde arabe, Tanger, CEFI- CNRS, mars.
77. **Chadhuri, S., Goldberg, P.K. and Jia, P. (2003)**, “the effects of extending intellectual property rights protection to developing countries: a case study of the Indian pharmaceutical market”, Discussion paper n°0304-08, department of Economics, Columbia University.
78. **Chakrabarti, A. (2001)**, “The determinant of foreign direct investment: Sensitivity analyses of cross-country regressions”, *Kyklos*, Vol.54, p.114-189
79. **Chavanne, A. et Burst, J-J. (1998)**, “*Droit de la Propriété Industrielle*”, 5è Edition, Dalloz, Paris.
80. **Chen, Y. and Puttitanun, T. (2005)**, “Intellectual property rights and innovation in developing countries”, *Journal of Development Economics*, No.78, pp.474-493.
81. **Cheng, L.K. and Kwan, Y.K. (2000)**, “What are the determinants of the location of foreign direct investment? The Chinese experience”, *Journal of International Economics*, pp.370-400.
82. **Chesbrough, H. (2003a)**, “The era of open innovation”, *MIT Sloan Management Review*, Vol.44, No.3, pp.35-41.
83. **Chesbrough, H. (2003b)**, “*Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology*”, Harvard Business School Press, Boston.
84. **Chesbrough, H. (2006)**, “*Open Business Models: How to Thrive in the New Innovation Landscape*”, Harvard Business School Press, Boston, 2006.
85. **Chittoor, R., Ray, S., Aulakh, P. and Sarkar, M. (2008)**, “Strategic responses to institutional changes: ‘Indigenous growth’ model of the Indian pharmaceutical industry”, *Journal of International Management*, No.14 (2008), pp.252–269.
86. **Choi, J.P. (1998)** “Patent litigation as an information-transmission mechanism” *American Economic Review*, No.88.
87. **Chrétien, F., Smets, J-P. et Warusfel, B. (2003)** “Les Enjeux de la Propriété Intellectuelle en Europe”, Séminaire, SENAT, Groupe des Belles Fleurs, Octobre 2003 ; <http://www.gbf.net/docs/seancepi.doc>
88. **Christen-Gueissaz, E. et al. (2006)**, « *Recherche-action : Processus d'apprentissage et d'innovation sociale* », L'Harmattan, 236p, Paris.
89. **Clift, C. (2010)** « Why IPR issues were brought to GATT: A historical perspective on the origin of TRIPS », in, Correa, C. (ed.) “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.3-21.
90. **Coase, R. (1960)**, “The problem of social cost”, *Journal of Law and Economics*, vol.3, October.
91. **Coase, R. (1974)**, “The Lighthouse in economics”, *Journal of Law and Economics*, October, pp.357-376.

-
92. **Coase, R. (1988)**, “*The Firm, the Market and the Law*”, Chicago and London, University of Chicago Press.
 93. **Cockburn, I. (2006)**. “Is the Pharmaceutical Industry in a Productivity Crisis?”, in, Adam B. Jaffe, J. Lerner and S. Stern (eds), “*Innovation Policy and the Economy*”, chapter 7, MIT Press.
 94. **Cockburn, I.M. and Henderson, R.M. (2000)**, “Publicly Funded Science and the Productivity of the Pharmaceutical Industry,” in, Jaffe, A.B., Lerner, J. and Stern, S. (eds.), “*Innovation Policy and the Economy*”, vol.1, National Bureau of Economic Research, 2000, pp.20-21.
 95. **Coe, D. T. and Helpman, E. (1995)**, “International R&D Spillovers”, NBER Working Papers, No.4444, National Bureau of Economic Research, Inc.
 96. **Cohen, W.M. and Levinthal, D. A. (1990)**, “Absorptive capacity: a new perspective on learning and innovation”, *Administrative Science Quarterly*, No.35, pp.128-152.
 97. **Cohen, W.M. and Levinthal, D.A. (1989)**, “Innovation and learning: The two faces of R&D”, *The Economic Journal*, Vol.99, No.397, pp.569-596.
 98. **Cohen, WM., Nelson, R. and Walsh, J. (2000)**, “Protecting their intellectual assets : appropriability conditions and why firms patent or not?”, NBER Working Paper No.7552.
 99. **Combe, E. et Pfister, E. (2001)** “Le renforcement international des droits de propriété intellectuelle”, *Economie Internationale, La Revue du CEPII*, N°85, Premier Trimestre 2001, pp.63-81.
 100. **Combe, E. et Haug, H. (2006)** « Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : Quels enjeux pour l’antitrust ? », *Concurrences*, Vol.1-2006, N°459, pp.47-62.
 101. **Contractor, F. (1981)**, “*International technology licensing: Compensation, Costs and Negotiations*”, Lexington, MA: Lexington Books.
 102. **Cooke, P. (2001)**, “New economy innovation systems: biotechnology in Europe and the USA”, *Industry and Innovation*, N°3, pp.267-289.
 103. **Coombs, R., Narandren, P. and Richards, A. (1996)** “A literature-based innovation output indicator”, *Research Policy*, Vol. 25, No.4, pp.403-413.
 104. **Coriat, B. (2002)**, « Le nouveau régime américain de la propriété intellectuelle, contours et caractéristiques clés », *Revue d'Economie Industrielle*, N°99, 2ème trimestre.
 105. **Coriat, B. (éd.) (2008)**, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries, TRIPS, Public Health Systems and Free Access*, Cheltenham Edgar Edward Publishing.
 106. **Coriat, B. and Weinstein, O. (2002)** “Organizations, firms and institutions in the generation of innovation”, *Research Policy*, Vol. 31, No.2, pp. 273–290.
 107. **Coriat, B. et Orsi, F. (2003)** « Brevets pharmaceutiques, génériques et santé publique. Le cas de l’accès aux traitements antirétroviraux », *Economie Publique*, N° 12, pp 153-177.

108. **Cowan, R., (2005)**, “Network Models of Innovation and Knowledge Diffusion”, in, Breschi, S. and Malerba, F., “*Clusters, Networks and Innovation*”, Oxford Press.
109. **Cowen, T. (1999)**, “*Public Goods and Market Failures: A Critical Examination*”, 2nd edition, Transaction Publishers, New Jersey.
110. **Crampes, C. and C. Langinier (2002)** “Litigation and settlement in patent infringement cases”, *RAND Journal of Economics*, No.33.
111. **Cushman, D.O. (1985)**, “Real exchange rate risk, expectations and the level of direct investment”, *The Review of Economics and Statistics*, Vol. 67, no 2, p.297-308.
112. **Cushman, D.O. (1987)**, “The effects of real wages and labor productivity on foreign direct investment”, *Southern Economic Journal*, Vol. 54, no 1, p.174-85, July.
113. **Damanpour, F. (1991)** “Organizational innovation: a meta-analysis of effects of determinants and moderators”, *Academy of Management Journal*, Vol. 34, No.3, pp. 555–590.
114. **Daniel, D.A. (2007)**, “The nightmare of the pharmaceutical industry in Brazil”, WIPO, 2007-0150, GB 52 July/August 2007, No.199.
115. **David P., Hall, B. and Toole, A. (2000)**, “Is public R&D a complement or a substitute for private R&D? A review of the econometric evidence », *Research Policy*, Vol. 29, Issue 4-5; pp.497-529.
116. **David, P. and Rosenbloom, J. (1990)**, “Marshallian factor market externalities and dynamics of industrial localization”, *Journal of Urban Economics*, N°28, pp.349-370.
117. **Davis, J. (2000)**, “From penicillin to Viagra – A century of achievement”, *Scrip Magazine*, No.86, January, pp.37-40.
118. **Deberdt, D. (2005)** « Statistiques sur le Brevets Européen », Institut National de la Propriété Industrielle, Décembre 2005.
119. **Deere-Birkbeck, C. (2010)** “Developing countries in the global IP system before TRIPS: the political context for the TRIPS negotiations”, in, Correa, C. (ed.) “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.22-51.
120. **Delvoie, C. (1999)**, « Le monde tunisien visité par la banque mondiale », *Revue I.E.A.* No.293, juillet-août 1999.
121. **Demsetz, H. (1970)**, “The private production of public goods”, *Journal of Law and Economics* 13, October, pp.293-306.
122. **Denicolo, V. and Franzoni, L.A., (2003)**, “The contract theory of patent”, *International Review of Law and Economics*, Elsevier, vol. 23(4), pp.365-380, December.
123. **Depret, M.H. et Hamdouch, A. (2004)** “Droits de Propriété Intellectuelle, Orientation de la R&D Pharmaceutique et Accès aux Soins dans les Pays en Développement ”, Séminaire « Institutions et Développement », Journée d’études « Droits de Propriété Intellectuelle et Développement », Université de Paris I, Panthéon-Sorbonne, Paris, 16 Janvier 2004.

-
124. **DiMasi, J.A., Hansen, R.W. and Grabowski, H.G. (2003)**, “The price of innovation: new estimates of drug development costs”, *Journal of Health Economics*, No.22, pp.151-185.
125. **Dinwoodie, G.B. and Dreyfuss, R. (2010)**, “Enhancing global innovation policy: the role of WIPO and its Conventions in interpreting the TRIPS Agreement”, in, Correa, C. (ed.) “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.110-145.
126. **Djeflat, A. (2009)**, « Construction des systèmes d’innovation en phase de décollage dans les pays Africains: essai d’analyse à partir des centres techniques industriels au Maghreb », Réseau Maghtech, GLOBELICS DAKAR, 5-8 Octobre 2009, 23p.
127. **Djeflat, A. (2011)**, “Building innovation systems in developing countries: issues and prospects”, Globelics Academy PhD School, 7th Edition, Tampere 2011.
128. **Dodgson, M. (1993)**, “Organizational learning: a review of some literatures”, *Organization Studies*, vol.14, Issue 3, pp.375-394.
129. **Doloreux, D. (2003)**, “Regional innovation systems in the periphery: The case of the Beauce in Québec (Canada)”, *International Journal of Innovation Management*, vol.7, Issue 1, pp.67-94.
130. **Doloreux, D. and Parto, S. (2004)**, “Regional innovation systems: a critical review”, ERSA Conference papers, 2004, 26p.
131. **Domar, E. (1947)**, “Expansion and employment”, *American Economic Review*, **Vol.37**, **No.1**, pp.34-55.
132. **Dosi, G. (1982)**, “The Nature of Innovation Process”, in, Dosi, G., Freeman, C., Nelson, R., Silverberg, G. and L. Soete (eds.), “*Technical Change and Economic Theory*”, London, Pinter.
133. **Dosi, G. and M. Egidi (1991)**, « Substantive and procedural uncertainty. An exploration of economic behaviours in changing environments », *Journal of Evolutionary Economics*, vol.1, Issue 1, pp.145-168.
134. **Dousset, J.C. (1985)**, “*Histoire des médicaments des origines à nos jours*”, Payot, Paris.
135. **Duflos, G. et Pfister E. (2007)**, « Les Déterminants des Fusions-Acquisitions. Cas de l’Industrie Pharmaceutique », *Marchés*, Vol.58, N°2007/3, pp. 577-586.
136. **Duguet, E. et Lelarge, C. (2004)** “Les Brevets incitent-ils les entreprises à innover ?”, *Economie et Statistiques*, N°380, pp 35-61.
137. **Dunning, J. H. (1995)**, “Reappraising the eclectic paradigm in the age of alliance capitalism”, *Journal of International Business Studies*, No.26, pp.461–491.
138. **Dunning, J.H. (1980)**, “Towards an eclectic theory of international production: some empirical tests”, *Journal of International Business Studies*, Vol.11, Issue 1, pp.9-31.
139. **Dupuch, S. et Milan, C. (2005)**, « Les déterminants des investissements directs européens dans les pays d’Europe Centrale et Orientale », *L’Actualité économique*, vol. 81, no 3, p. 521-534.

-
140. **Earl, L. and Gault, F. (2006)**, “*National Innovation Indicators and Policy*”, Edward Elgar, Cheltenham, UK, Northampton MA, USA.
 141. **Eaton, J. and Kortum, S. (2002)**, Technology, Geography, and Trade, *Econometrica*, Vol.70, No.5, pp.1741-1779.
 142. **Edquist, C. (1997)** (ed.) “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London.
 143. **Eisenberg, R.S. (2006)** “Patents and data-sharing in public science”, *Industrial and Corporate Change*, Vol.15, Issue 6, pp.1013-1031.
 144. **El Kateb, L. (2005)**, “La Protection des Brevets de Médicaments en Tunisie”, INNORPI, Le Bulletin de la Normalisation, de la Métrologie et de la Propriété Industrielle, Muwassafat, Mars-Avril 2005, pp.16-20.
 145. **Estrin, J. (2008)**, “*Closing the Innovation Gap. Reigniting the Spark of Creativity in a Global Economy*”, Mc Graw Hill, 272p.
 146. **Etkowitz, H. and Leydersdorff, L. (2000)**, « The dynamics of innovation: from national systems and ‘mode 2’ to a triple helix of university-industry-government relations”, *Research Policy*, vol.29, pp.109-123.
 147. **Fai, F.M. (2005)** “Using intellectual property data to analyse China’s growing technological capabilities”, *World Patent Information*, pp.49-61.
 148. **Fallah, M.H. and Ibrahim, S. (2004)**, “Knowledge spillovers and innovation in technological clusters”, Proceedings, IAMOT, 2004, Conference, Washington D.C., April 2004.
 149. **Fayolle, A., Ben Salah, A., Ben Salah, I. et Belkacem, L. (2010)**, “Efficacité des pépinières dans la création d’entreprise innovante : cas de la Tunisie”, *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°2010/3-33, pp.157-179.
 150. **Feeny, S. and Rogers, M. (2003)** “Innovation and performance: benchmarking Australian firms”, *Australian Economic Review*, Vol.36, No.3, pp. 253–264.
 151. **Feldman, C. (1994)**, “*The Geography of Innovation*”, Kluwer Academic Publis Dordrecht.
 152. **Fenneteau, H. (2002)**, *Enquête : entretien et questionnaires*, Dunod, 126p, Paris.
 153. **Ferrantino, M.J. (1993)**, “The effect of intellectual property rights on international trade and investment,” *Weltwirtschaftliches Archiv*, Vol. 129, pp. 300-331.
 154. **Fink, C. (2000)**, “How stronger patent protection in India might affect the behavior of transnational pharmaceutical industries?”, World Bank Policy Research Paper, No.2352.
 155. **Fink, C. and Primo-Braga, C.A. (1998)** “The Relationship between Intellectual Property Rights and Foreign Direct Investment,” *Duke Journal of Comparative and International Law*, Vol.9, pp.163-188.
 156. **Fischer, M.M. (2000)**, “Innovation, knowledge creation and systems of innovation”, *The Annals of Regional Science*, vol.35, Issue 2, pp.199-216.

157. **Foray, D. (2002)**, “The knowledge economy and society”, *International Social Science Journal*, Vol.54, No.71, pp.1-169.
158. **Foray, D. (2009)**, « *L'économie de la connaissance* », Paris, Repères, La Découverte.
159. **Forero-Pineda, C. (2006)** “The Impact of Stronger Intellectual Property Rights on Science and Technology in Developing Countries”, *Research Policy*, Vol.35, pp.808–824.
160. **Fort, F., Rastoin J-L. et Temri, L. (2005)**, « Les déterminants de l'innovation dans les petites et moyennes entreprises agroalimentaires », *Revue Internationale PME*, Vol. 18, N°1, pp. 47-72.
161. **Fosfuri, A, Motta, M. and Ronde, T. (2001)**, Foreign direct investment and spillovers through workers mobility, *Journal of International Economics*, Vol. 53, No. 1, pp. 205-222.
162. **Fosfuri, A. (2000)** “Patent Protection, Imitation and the Mode of Technology Transfer”, *International Journal of Industrial Organization*, Vol.18, Issue 7, pp.1129 -1149.
163. **Freeman, C. (1987)**, “*Technology and Economic Performance: Lessons from Japan*”, London, Frances Pinter.
164. **Freeman, C. (2002)** “Continental, National and Sub-National Innovation Systems – Complementarity and Economic Growth”, *Research Policy*, Vol. 31, Issue 2, pp 191-211.
165. **Freeman, C., (1995)**, “The national system of innovation in historical perspective”. *Cambridge Journal of Economics* 19 (1), pp.5-24.
166. **Friedman, D. (1992)**, « *Vers une société sans Etat* », traduction de l'édition américaine de 1973, Les Belles Lettres, Paris.
167. **Fuguet J-L, Guilhon, B. et Tellissi, F. (2006)** « Institutions et Dynamique de l'Industrie Pharmaceutique en Tunisie », Communication au Colloque Mondialisation, Institutions et Systèmes productifs aux pays du Maghreb, Organisé par PS2D, Prospectives, Stratégies et Développement Durable, 22 et 23 Juin 2006, Hammamet Tunisie.
168. **Fuster, V. and Sweeny, J.M. (2011)**, “Aspirin: A historical and contemporary therapeutic overview”, *Circulation*, No.123, pp.768-778.
169. **Gagnon, M.A. et Lexchin, J. (2008)** “The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States”, *PLoS Med Review*, Vol. 5, Issue 1, January 2008; <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050001>
170. **Galbraith, J-K. (1997)**, Pour une société meilleure : Un programme pour l'humanité, Ed. Seuil, Paris.
171. **Galliano, A-S (2009)** « Pfizer se Renforce dans les Génériques », 03 Mars 2009, <http://www.e24.fr/entreprises/chimiepharmacie/article65028.ece/Pfizer-se-renforce-dans-les-generiques.html>
172. **Gallini, N. (2002)** “The economics of patents: lessons from recent U.S. patent reform” *Journal of Economic Perspectives*, N°16.

-
173. **Gallini, N. and S. Scotchmer (2002)** “Intellectual property: when is it the best incentive mechanism?”, *Innovation Policy and the Economy*, No.2, pp.51-77.
174. **Gallini, N.T. (1992)**, “Patent Policy and Costly Imitation.” *RAND Journal of Economics*, 23:1, pp.52–63.
175. **Gallini, N.T. (2002)**, “The economics of patents. Lessons from recent U.S. patent reform”, *Journal of Economic Perspectives*, Volume 16, Number 2, Spring 2002, pp.131-154.
176. **Gambardella A., Giuri, P. and A. Luzzi (2006)** “The market for patents in Europe”, *LEM Working Paper*.
177. **Gambardella, A. (1995)** “*Science and Innovation: The U.S. Pharmaceutical Industry during the 1980s*”, Cambridge University Press, Cambridge, New York & Melbourne, 1995.
178. **Gaumer, B. (2006)** « *L'organisation Sanitaire en Tunisie sous le Protectorat Français (1881-1956), un Bilan Ambigu et Contrasté* », Editions PUL, Presses de l'Université Laval, Décembre 2006, 300p.
179. **Germidis, D. (1977)**, “Transfer of technology by multinational corporations”, Paris: Development Centre of the Organization for Economic Cooperation and Development, 1977.
180. **Gertler, M. (2003)**, “Whither monetary and financial stability? The implications of evolving policy regimes: commentary”, Proceedings, Federal Reserve Bank of Kansas City, pp.213-223.
181. **Ghozali, F. (2009)** « Industrie Pharmaceutique en Tunisie : Cap sur l'Export », Dossier Spécial Tunisie, *Jeune Afrique*, N°2502-2503, du 21 Décembre 2008 au 3 Janvier 2009.
182. **Gibbons, M., Limoges, C., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P. and Trow, M. (1994)**, “*The New Production of Knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*”, Sage Publication.
183. **Gilbert, R.J. and Newberry, D.M.G. (1982)** “Preemptive Patenting and the Persistence of Monopoly”, pp.298-322, in, Cabral, L.M.B. (Ed.), “*Readings in Industrial Organization*”, Lavoisier, 2002, 464p.
184. **Ginarte, J-C and Park, W.G. (1997)**, “Intellectual property rights and economic growth”, *Contemporary Economic Policy*, Vol.15, Issue 3, pp.51-61.
185. **Glaeser, E.L., Kallal, H.D., Scheinkman, J.A. and Shleifer, A. (1992)**, “Growth in cities”, *Journal of Political Economy*, Vol.100, Issue 6, pp.1126-1152.
186. **Godin, B. (2007)**, “National innovation system: The system approach in historical perspective”, Project on the history and sociology of STI statistics, working paper No.36.
187. **Grabowski, H.G., (2002)**, “Patents, Innovation and Access to New Pharmaceuticals”, *Journal of International Economic Law*, Vol.5, Issue 4, pp.849-860.
188. **Grace, C. (2004)**, “The effects of changing intellectual property on pharmaceutical industry prospects for India and China, technology transfer and access to medicine”, DFID, Health System Resource.

189. **Grandfils, N., Paris, V. et Sermet, C. (2004)** « Les Laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? », *Bulletin d'Information en Economie de la Santé*, N°84, Octobre 2004.
190. **Greenwald, B.C. and Stiglitz, J.E. (1986)**, "Externalities in Economies with Imperfect Information and Incomplete Markets", *Quarter Journal of Economics*, Issue 101, pp.229-230.
191. **Griliches, Z. (1979)**, "Issues in assessing the contribution of R&D to product growth", *Bell Journal of Economics*, N°10, pp.92-116.
192. **Griliches, Z. and Lichtenberg, F. (1984)**, "Interindustry technology flows and productivity growth: A re-examination", *The Review of Economics and Statistics*, No.65, p.324-329.
193. **Grossman, G. and Helpman, E. (1994)**, "Endogenous innovation in the theory of growth", *Journal of Economic Perspectives*, vol.8, pp.23-44.
194. **Guellec, D. (1999)**, « *Economie de l'innovation* », La Découverte, Paris.
195. **Guennif, S. et Mfuka, C. (2003)** "Brevets et santé dans les PED", Mimeo, CEPN, Université Paris Nord.
196. **Guillochon, B. et Kawecki, A. (2003)** "*Economie internationale, commerce et macroéconomie*", 4è Edition, Dunod, Paris.
197. **Guir, M. et Crener, R. (1984)**, « *L'investissement direct et la firme multinationale* », Université d'Ottawa (éditeur), 186p.
198. **Haddad, S. (2010)**, « Institutions et politiques publiques de soutien du système d'innovation en Tunisie. Etat des lieux », *Innovations, Cahiers d'Economie de l'Innovation*, n° 33, 2010/3, pp.137-156.
199. **Hagedoorn, J. and Cloudt, M., (2003)**, "Measuring innovative performance: is there an advantage in using multiple indicators?", *Research Policy*, Elsevier, vol.32(8), pp.1365-1379, September.
200. **Håkansson, H., (1989)**. "*Corporate Technological Behaviour*"; Co-operations and networks, Routledge, London.
201. **Hakmi, L. et Zaoual, H. (2008)**, « La dimension territoriale de l'innovation », *Marchés et Innovation*, N°7, Développement Durable des territoires, p.31.
202. **Hall, B. and Van Reenen, J. (2000)**, « How effective are fiscal incentives for R&D? A review of the evidence », *Research Policy*, vol.29, Issue 4-5, pp.449-469.
203. **Halpern, N. (2001)** « L'Innovation Thérapeutiques des Nouveaux Médicaments en Question », *Les Echos*, N°18325, Janvier 2001, p16, <http://archives.lesechos.fr/archives/2001/LesEchos/18325-51-ECH.htm>
204. **Hamdouch, A. and Feng, H. (2009)**, "R&D offshoring and clustering dynamics in pharmaceuticals and biotechnology: key features and insights from the chinese case", *Journal of Innovation Economics*, 2009/2 (n°4), pp. 95-117.

205. **Hamdouch, A. et al., (2008)**, “The collective innovation process and the need for dynamic coordination. General Presentation”, *Journal of Innovation Economics*, 2, pp.3-13.
206. **Hamdouch, A. et Depret, M-H, (2001)** « *La Nouvelle Economie Industrielle de la Pharmacie : Structures Industrielles, Dynamique d'Innovation et Stratégies Commerciales* », Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS Paris, 2001, 296p.
207. **Hamdouch, A. et Depret, M-H. (2000)** « Coalitions industrielles, réseaux de firmes et dynamiques de concurrence-coopération dans les secteurs en cours de globalisation : le cas de l'industrie pharmaceutique », *Cahiers de la MSE, Série Rouge*, n° 2000-24, Mars 2000.
208. **Harrod, R. (1948)**, “*Towards a Dynamic Economics*”, MacMillan, London.
209. **Harrod, R.F. (1939)**, “An essay in dynamic theory”, *The Economic Journal*, **Vol.49, No.193**, March, 1939, pp.14-33.
210. **Hasper, M. (2005)** “Intellectual property rights protections in developing countries: the effect of TRIPs on the production and dissemination of cures specific to developing country diseases”, Stanford University, June 2005, 63p.
211. **Hatch, N. and Dyer, J., (2004)**, “Human capital and learning as a source of sustainable competitive advantage”, *Strategic Management Journal*, vol.25, pp.1155-1178.
212. **Hayek, F.A. (von) (1945)**, “The use of knowledge in society”, *American Economic Review*, vol.35, September, pp.519-530.
213. **Head J.G. (1962)**, “Public Goods and Public Policy”, *Public Finance*, No.17, pp.197-219.
214. **Head, J.G. and Shoup, C.S. (1969)**, “Public Good, Private Good and Ambiguous Goods”, *Economic Journal*, No.79, p.567.
215. **Heller, M. and Eisenberg, R. (1998)**, “Can patent deter innovation? The anticommons in biomedical research”, *Science*, vol.280, May, pp.698-701.
216. **Helpman, E. (1993)**, “Innovation, Imitation and Intellectual Property Rights”, *Econometrica*, N°61, pp.1247-1280.
217. **Hertog, P. (den) and Brouwer, E. (2000)** “Innovation indicators for the retailing industry: a meso perspective”, mimeographed, Dialogic, Center for Science & Policy, Utrecht University, Utrecht, December 2000, http://www.ggdc.net/pub/SIID_papers/SIID-retailing-final.PDF
218. **Hoekman, B. and Javorcik, B. (2006)** (eds.), *Global Integration and Technology Transfer*, World Bank, Washington, D.C.
219. **Hollander, H. and Esser, F.C. (2007)**, “Measuring innovation efficiency”, INNO-Metrics Thematic Paper, December 2007.
220. **Hollenstein, H. (1996)**, “A Composite indicator of a firm's innovativeness. An empirical analysis based on survey data for Swiss manufacturing”, *Research Policy*, 25: pp.633-645.

221. **Horrobin, D.F. (1986)**, “Glittering prizes for research support”, *Nature*, No.324, p.221.
222. **Horwitz, A.W. and Lai, E.L. (1996)**, “Patent Length and the Rate of Innovation”, *International Economic Review*, November, 37:4, pp.785–801.
223. **Howitt, P. (2004)**, “Endogenous Growth, Productivity and Economic Policy: A Progress Report”, *International Productivity Monitor* 8, pp.3-15.
224. http://www.inpi.fr/fileadmin/mediatheque/pdf/OPI/Le_cout_des_brevets_europeens.pdf
225. **Huang, Y. and Khanna, T. (2003)**, “Can India overtake China?”, *Foreign Policy*, pp.74-81.
226. **Hummel, J.G. (1990)**, “National Goods Versus Public Goods: Defence, Disarmament, and Free Riders”, *The Review of Austrian Economics*, vol.4, pp.88-122.
227. **Hunsaker, P.L. and Coombs, M.W. (1988)**, “Mergers and acquisitions: managing the emotional issues”, *Personnel*, No.67, pp.56-63.
228. **Jacobs, J. (1961)**, “The Economy of Cities”, New York: Vintage Books, 1961.
229. **Jacobson, D. (1997)**, Aspects of industrial policy, The Mc-Grow-Hill book Companies.
230. **Jaffe, A., Newell, R. and Stavins, R.N. (2004)**, “A tale of two market failures. Technology and environmental policy », *Ecological Economics*, No.54, pp.164-174.
231. **Jefferson, T. (1813)**, “Letter to Isaac McPherson Monticello”, August 13th, 1813 <http://www.owen.org/musings/ip>
232. **Johnson, B., and Lundvall, B. (2003)**, “National system of innovation and economic development”, in: Muchie, M., Gammerltoft, P., Lundvall, B., *Putting Africa First: the making of African Innovation Systems*, Aalborg University Press, Danemark, pp.13-29.
233. **Joshi, H.N. (2003)**, “Analysis of the Indian pharmaceutical industry with emphasis on opportunities of 2005”, *Pharmaceutical Technology*, January 2003.
234. **Juès, J.P. (1998)**, « L’industrie pharmaceutique », PUF, Paris, collection « que sais-je ? », N°3276.
235. **Kaiser, U. (2002)**, “Measuring knowledge spillovers in manufacturing and services: an empirical assessment of alternative approaches”, *Research Policy*, No.31, pp.125-44.
236. **Kaldor, N. (1957)**, “A model of economic growth”, *The Economic Journal*, 67 (268), pp.591-624.
237. **Kamien, M. I., Muller, E. and Zang, I. (1992)**, ”Research joint ventures and R&D cartels”, *The American Economic Review*, No.82, pp.1293-1306.
238. **Kaufers, E. (1989)** “*The Economics of the Patent System*”, Harwood Academic Publishers, London.
239. **Keller, W. (2004)**, “International technology diffusion”, *Journal of Economic Literature*, Vol. 42, No. 3, pp. 752-782.

240. **Kelly, M. and Hageman, A. (1999)**, “Marshallian externalities in innovation”, *Journal of Economic Growth*, N°4, p.39.
241. **Keynes, J.M. (1937)**, “The general theory of employment”, *Quarterly Journal of Economics*, in, Keynes, J.M. (1973), “*The Collected Writings*”, Vol.14, MacMillan, London.
242. **Kirat, T. and Lung, Y. (1999)**, “Innovation and proximity: territories as loci of collective learning processes”, *European Urban and Regional Studies*, vol.6, Issue 1, pp.27-38.
243. **Kitch, E.W. (1977)**, “The nature and function of the patent system”, *The Journal of Law and Economics*, vol.20.
244. **Klemperer, P. (1990)** “How Broad Should the Scope of Patent Protection Be?”, *The RAND Journal of Economics*, The RAND Corporation, Vol. 21, Issue 1, pp 113-130, Spring 1990.
245. **Kline, S.J. and Rosenberg, N. (1986)**, “Innovation: An overview”, in, Landau, R and Rosenberg, N. (eds), “*The Positive Sum Strategy: Harnessing Technology for Economic Growth*”, National Academic Press, Washington D.C.
246. **Kochen, M. (1983)**, “Information and society”, in, W. Martha (ed.), “*Annual Review of Information, Science and Technology*”, Vol.18, White Plains: Knowledge Industry Publications, Inc.
247. **Koo, B. and Wright B.D. (2001)**, “Economics of Patenting a Research Too”, University of California at Berkeley Working Paper, October.
248. **Kremer, M. (1998)**, “Patent Buyouts: A Mechanism for Encouraging Innovation”, *Quarterly Journal of Economics*, November 1998, pp.1137-1167.
249. **Krugman, P. (1991)**, “Increasing returns and economic geography”, *Journal of Political Economics*, N°99, pp.483-499.
250. **Kuemmerle, W. (1999)**, “Foreign direct investment in industrial research in the pharmaceutical and electronics industries—results from a survey of multinational firms”, *Research Policy*, Vol.28, Issue 2-3, p.179.183.
251. **Kuhn, T.S. (1983)**, « La structure des révolutions scientifiques », *Flammarion*, Paris.
252. **Lachmann, J. (1996)**, « *Financer l’innovation des PME* », Economica, Paris.
253. **Lai, E. (1998)** “International Intellectual Property Rights Protection and the Rate of Product Innovation.” *Journal of Development Economics*, N°55, Issue 2, pp.133-153.
254. **Lanjouw J.O., Pakes A., and Putnam, J. (1998)**, “How to count patents and value intellectual property: the uses of patent renewal and application data”, *Journal of Industrial Economics*, vol.46, Issue 4, pp.405-432.
255. **Lanjouw, J.O. (1998)**, “The Introduction of Pharmaceutical Product Patents in India: ‘Heartless Exploitation of the Poor and Suffering?’”, NBER working papers series, working paper No.6366.

256. **Lanouar, A. (2006)** « Tunisie : le secteur pharmaceutique », Rapport de l’Ambassade de Suisse en Tunisie, mai 2006 ; http://www.osec.ch/internet/osec/de/home/export/countries/tn/export/economic_report.-RelatedBoxSlot-51897-ItemList-75693-File.File.pdf/bb_Tunesien_Pharmazie2005_fr.pdf
257. **Laperche B. (2007)**, “Knowledge capital’ and innovation in global corporations’, *International Journal of Technology and Globalization*, Vol. 3, N°1, pp.24–41.
258. **Laperche B. (2008)** “Innovation and the profitability imperative: consequences on the formation of the firm’s knowledge capital”, in, Laperche, B. and Uzunidis, D. (Eds.), “*Powerful Finance and Innovation Trends in a High Risk Economy*”, Palgrave Macmillan, 2008.
259. **Laperche B. (2009)**, « Stratégies d’innovation des firmes des sciences de la vie et appropriation des ressources végétales: processus et enjeux », *Mondes En Développement*, N°147, Issue 3, 2009.
260. **Laperche, B. (2001a)**, « Potentiel d’innovation des grandes entreprises et État, argumentation évolutionniste sur l’appropriation des informations scientifiques et techniques », *Innovations, Cahiers d’Economie d’Innovation*, N°2001/1-13, pp.61-85.
261. **Laperche, B. (2001b)**, « Brevet et normes techniques. De l’incitation à l’invention au contrôle de l’innovation » in Laperche, B. (éd.) « *Propriété industrielle et innovation : la nouvelle économie fausse-t-elle l’enjeu ?* », L’Harmattan, Collection Economie et Innovation, Paris.
262. **Laperche, B. (2004)** “La propriété industrielle, moteur ou frein à l’innovation ?”, in, Uzunidis, D. (éd.), “*L’innovation et l’économie contemporaine*”, De Boeck, Bruxelles, pp.63-84.
263. **Laperche, B. (2005)** « Les inventions, la science et la guerre : la place du secret », *Innovations*, Vol.1, N° 21, 2005.
264. **Laperche, B. (2011)**, “How to coordinate the networked enterprise in a context of open innovation? A new function for intellectual property rights”, *Journal of the Knowledge Economy*, published online July 2011.
265. **Laperche, B. et Uzunidis, D. (2007)**, « Le système national d’innovation russe en restructuration. Réformes institutionnelles et politique industrielle », *Innovations, Cahiers d’économie de l’innovation*, vol.26, n°2, 2007, pp.69-94
266. **Laperche, B. et Uzunidis, D. (2011)**, « Crise, innovation et renouveau des territoires : dépendance de sentier et trajectoires d’évolution », *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°2011/2 (n°35), pp.159-182.
267. **Laperche, B., Lefebvre, G. and Langlet, D. (2011)**, “Innovation strategies of industrial groups in the global crisis: rationalization and new paths”, *Technological Forecasting and Social Change*, Vol.78, No.8, pp.1319-1331.
268. **Laperche, B., Uzunidis, D. and Von Tunzelmann, G.N. (2008)**, “*The Genesis of Innovation. Systemic Linkages between Knowledge and the Market*”, (Eds.), Edward Elgar, 2008.

269. **Lazarc, N. (2010)**, « *Les théories économiques évolutionnistes* », Éditions La Découverte/collection Repères, avril 2010, 128p.
270. **Le Bas, C. (2002)**, « Fonctionnement, transformation et tensions du système international de brevet. Les implications du ‘cours pro-brevet’ à la lumière des études empiriques récentes », *Revue D’Economie Industrielle*, N°99, 2è Trimestre 2002, pp 249-266.
271. **LEEM (2006)**, « De la recherche à la l’AMM. Pourquoi les brevets ? », Les Entreprises du Médicament, article publié le 03 Mai 2006, <http://www.leem.org/fr/article/pourquoi-les-brevets>
272. **LEEM (2008)**, « Les Biosimilaires », Les Entreprises du Médicament, <http://www.leemmedia.com/leem/content/download/3335/19385/file/biosimilairescommefrancepdf.pdf>
273. **LEEM (2011)**, « Les grandes étapes de la vie du médicament. Naissance et vie du médicament », Les Entreprises du Médicament, article publié le 05 Mai 2011, <http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-m-dicament>
274. **Léger, A. (2006)**, “Intellectual Property Rights and Innovation in Developing Countries: Evidence from Panel Data”, Proceedings of the German Development Economics Conference, Berlin 2006-17, Verein für Socialpolitik, Research Committee Development Economics.
275. **Legrand, G. et Martini, H. (2003)** “*Management des opérations de commerce international*”, 6^{ème} Edition, Dunod, 2003, Paris.
276. **Lesser, W. (2000)** “The effects of TRIPS mandated intellectual property rights on economic activities in developing countries”, Cornell University/WIPO; http://www.wipo.org/about-ip/en/index.html?wipo_content_frame=/about-ip/en/studies/index.html
277. **Lévêque, F. (2006)** « Droit de la concurrence et innovation », Séminaire Ressources et Technologiques et Innovations, Paris, 16 janvier 2006.
278. **Lévêque, F. and Ménière, Y. (2004)** “*The Economics of Patents and Copyright*”, Digital Book, July 2004, Paris. Available on : www.cerna.ensmp.fr/PrimerForFree.html
279. **Lévêque, F. and Ménière, Y. (2006)**, “Patent and innovation: Friends or foes?”, December, 2006; http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=958830
280. **Levin, R.C., and Reiss, P.C. (1988)**, “Cost-reducing and demand-creating R&D with spillovers”, *Rand Journal of Economics*, Vol.19, Issue 4, pp.538-56.
281. **Li, (2010)**, « TRIPS-plus-plus initiatives on broad border measures: features and implications », in, Correa, C. (ed.) “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.24-47.
282. **Libermann, M., (1984)**. “The learning curve and pricing in the chemical processing industries”, *The Rand Journal of Economics*, vol.15, Issue 2, pp.213-228.
283. **Lippoldt, D. and Park, W.G. (2003)**, “The impact of trade-related intellectual property rights on trade and foreign direct investment in developing countries”, OECD Working Papers: Special Issue on Trade Policy, Vol. 4, no 11.

-
284. **Lippoldt, D.C. and Park, W.G. (2008)**, “Technology Transfer and the Economic Implications of the Strengthening of Intellectual Property Rights in Developing Countries”, OECD Trade Policy Working Papers, No. 62, OECD Publishing.
285. **List, F. (1841)**, “*Système national d’économie politique*”, édition 1998, Gallimard, Paris.
286. **Lopez, A. (2008)**, “Innovation and appropriability, empirical evidence and research agenda”, in, “*The Economics of Intellectual Property*”, WIPO publications, chapter 1; <http://www.wipo.int/ip-development/en/economics/>
287. **Lorenzi, J.H. et Truel, J.L. (1981)**, « Se diversifier par la stratégie des filières », *L’expansion*, Harvard, N°13, pp.98-107.
288. **Los, B. and Verspagen, B. (2000)**, “R&D spillovers and productivity: Evidence from U.S. manufacturing microdata”, *Empirical Economics*, Springer, vol.25(1), pp.127-148.
289. **Lucas, R. E. (1988)**, “On the mechanics of economic development”, *Journal of Monetary Economics*, Vol.22, pp.3-42.
290. **Lundvall, B.A. (2007)**, “Innovation system research: where it came from and where it might go”, in, Lundvall, B.A. (ed.), “National Systems of Innovation: Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning”, new edition, Aalborg University.
291. **Lundvall, B.A. (2011)**, “Innovation systems and economic development”, Globelics Academy PhD School, 7th Edition, Tampere 2011.
292. **Lundvall, B.-Å. and Borrás, S. (1997)**, “*The Globalizing Learning Economy: Implications for Innovation Policy*”, Brussels, DG XII, 1999.
293. **Lundvall, B-A. (1985)** “Product innovation and user-producer interaction, industrial development”, *Research Series*, N°31, Aalborg: Aalborg University Press.
294. **Lundvall, B-A. (1992)** “*National Systems of Innovation: Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning*”, Pinter Publishers, London.
295. **Lundvall, B-Å., Johnson, B., Andersen, E.S. and Dalum, B. (2002)** “National systems of production, innovation and competence building”, *Research Policy*, Volume 31, Issue 2, February 2002, pp 213-231.
296. **Machlup, F. and Penrose, E. (1950)** “The Patent controversy in the nineteenth century”, *Journal of Economic History*, Vol.10, pp 1-29.
297. **Madeuf, B. (1979)**, « *Les multinationales* », Paris: Cahiers français, 190.
298. **Malerba, F. (2002)**, « Sectoral systems of innovation and production », *Research Policy*, No.31, pp.247-264.
299. **Malerba, F. (2003)**, « Sectoral systems of innovation and technology policy », *Revista Brasileira de Inovaco*, 2, pp.329-375.
300. **Malerba, F. (2005)**, « Sectoral systems of innovation: a framework for linking innovation to the knowledge base, structure and dynamics of sectors », *Economics of Innovation and New Technology*, No.14, pp.63-82.

301. **Malmberg, A., Maskell, P. (1997)**, “Towards an explanation of regional specialization and industrial agglomeration”, *European Planning Studies*, vol.5, Issue 1, pp.25-41.
302. **Mamou, Y. (2004)** « Le Mopral, Médicament le plus Vendu en France va Devenir un Générique », 13-04-2004, <http://www.e-carabin.net/showthread.php?t=3769>
303. **Mamou, Y. (2008)** « Bruxelles veut faire rendre Gorge aux Laboratoires », *Le Monde*, 02 Décembre 2008.
304. **Mangematin, V. and Nesta, L., (1999)**, “What kind of knowledge can a firm absorb?”, *International Journal of Technology Management*, No.18, pp.149-172.
305. **Mani, S. (2006)**, “The sectoral system of innovation of Indian pharmaceutical industry”, Center for Development Studies, 2005.
306. **Mani, S. (2011)**, “Measuring innovation in a developing country context”, Globelics Academy PhD School, 7th Edition, Tampere 2011.
307. **Mansfield, E. (1971)**, “*Research and Innovation in the Modern Corporation*”, New York: Norton.
308. **Mansfield, E. (1986)** “Patents and Innovation”, *Management and Science*, Vol.32, pp.173-181.
309. **March, J. G., (1991)**, “Exploration and Exploitation in Organizational Learning”, *Organization Science*, 2, pp.71-87.
310. **Markusen, J. (2002)**, *Multinational Firms and the Theory of International Trade*, MIT Press, Cambridge.
311. **Marshall, A. (1890)**, “*Principles of Political Economics*”, Macmillan, London, traduction française de la 4^{ème} édition (1898), « *Principes d'économie politique* », Gordon and Breach, Paris, 1971.
312. **Marshall, A. (1918)**, “*L'industrie et le Commerce*”, Marcel Giard Editeur, 1934.
313. **Maskus, K.E. (1998)** “The role of intellectual property rights in encouraging foreign direct investment and technology transfer” *Duke Journal of Comparative and International Law*, Vol.9, N°1, Fall 1998, pp.109-161.
314. **Maskus, K.E. (2004)**, “The WTO, intellectual property rights and the knowledge economy,” *World Patent Information*, Vol.27, Issue 3, , p257.
315. **Maskus, K.E. and Penubarti, M. (1995)**, “How trade-related are intellectual property rights?”, *Journal of International Economics*, Elsevier, vol.39(3-4), pp.227-248, November.
316. **Mckeown, M. (2008)** “*The Truth about Innovation*”, Ed. Pearson/Prentice Hall, 2008, 249p.
317. **Mehl, A.B. (2006)**, “The Hatch-Waxman Act and market exclusivity for generic drug manufacturers: an entitlement or an incentive?”, *Chicago Kent Law Review*, vol.81, pp.649-677.

318. **Ménière Y., (2007)**, « Accord ADPIC et transferts de technologie », in, J. Kors and B. Remiche (eds.) « *L'accord ADPIC : 10 ans après, regards croisés Europe-Amérique du Sud* », Editions Larcier, Bruxelles.
319. **Merges, R. (1998)** “Property rights, transactions, and the value of intangible assets” mimeo, University of California at Berkeley, School of Law.
320. **Merges, R.P. and Nelson, R.R. (1990)**, “On the Complex Economics of Patent Scope.” *Columbia Law Review*. 90:4, pp.839–916.
321. **Meyer, S. and Qu, T. (1995)**, “*Place-Specific Determinants of FDI The Geographical Perspective*”, Athenaeum Press.
322. **Mfuka, C. (2002)** “Accords ADPIC et brevets pharmaceutiques. le difficile accès des pays en développement aux médicaments Anti-SIDA”, *Revue d'Economie Industrielle*, N°99, 2è Trimestre 2002, pp 191-214.
323. **Michalet, C.A. et Delaparrière, M. (1976)**, « *Les implantations étrangères en France : stratégies et structures* », Calmann Lévy.
324. **Milbergs, E. and Vonortas, N. (2005)** “Innovation Metrics: Measurement to Insight”, White Paper of National Innovation Initiative, 21st Century Innovation Working Group. IBM Corporation.
325. **Miles, M.B. et Huberman, A.M. (1991)**, *Analyse des données qualitatives. Recueil de nouvelles méthodes*, 2^{ème} Ed. De Boeck-Wesmael, Bruxelles.
326. **Miles, M.B. et Huberman, A.M. (2003)**, *Analyse des données qualitatives*, Ed. De Boeck-Wesmael, Bruxelles.
327. **Mill, J.S. (1848)**, “Principles of Political Economy”, in “*The Collected Works of John Stuart Mill*”, Ed. J. M. Robson, Vol.3, 1965.
328. **Mohnen, P. (1991)**, « Survol de la littérature sur les externalités technologiques », in, *L'Évaluation Économique de la recherche et du changement technique*, de Bandt, J. et Foray, D. (Eds.), Éditions du CNRS, pp.97-115.
329. **Morck, R. et B. Yeung (2001)** “Les Déterminants Economiques de l’Innovation”, Document de Travail N°25, http://strategis.ic.gc.ca/pics/raf/op25_f.pdf
330. **Morck, R. et Yeung, B. (2001)** “Les Déterminants économiques de l’innovation”, Document de Travail N°25, http://strategis.ic.gc.ca/pics/raf/op25_f.pdf
331. **Moreau, E., Launay, R et Le Meur, J-C. (2004)** « L’Industrie Pharmaceutique Indienne : De la Copie aux Génériques ... et au-delà ? », Rapport de Ministère de l’économie, des Finances et de l’Industrie de la France, conseil Général des Mines, Novembre 2004; http://www.cgm.org/themes/deveco/develop/Rapport_Pharma_Inde070205.doc
332. **Morin, E. (1999a)**, « *Les Sept savoirs nécessaires à l’éducation du futur* », Seuil, 129p.
333. **Morin, E. (1999b)**, « *La méthode* », Points, Série Points Essais, 271p.
334. **Morvan, Y. (1991)** « *Fondmckements d’économie industrielle* », 2è Edition, Economica.

-
335. **Moschini, G.C. (2001)** “Patents and other intellectual property rights”, Center for Agricultural and Rural Development, Working Paper, 01-WP 275, May 2001.
336. **Moschini, G.C. (2005)** “*Intellectual Property Rights and the World Trade Organization: Retrospect and Prospects*”, Edward Elgar Publishing, 2005.
337. **Mossinghoff, G. J. (1999)** “Overview on the Hatch-Waxman Act and its Impact on the Drug Development Process”, *Food and Drug Law Journal*, Vol.54, Issue 2, pp.187-194.
338. **Mougenot, G. (2002)**, « *Tout savoir sur le capital risque* », Gualino Editeur et City & York, 330p.
339. **Mowery, D.C. and Rosenberg, N.P. (1989)**, “*Technology and the Pursuit of Economic Growth*”, Cambridge University Press, Cambridge.
340. **Mucchielli, R. (1993)**, « *Le questionnaire dans l'enquête psychosociale. Connaissance du problème et applications pratiques* », Les Éditions ESF (10^e éd.) Paris.
341. **Musgrave, R. (1959)**, “*The Theory of Public Finance*”, McGraw-Hill, New York.
342. **Nadiri, M.I. (1993)**, “Innovation and technological spillovers”, NBER working papers series, No.4423.
343. **Naghavi, A. (2007)**, “Strategic intellectual property rights policy and north-south technology transfer”, *Weltwirtschaftliches Archiv*, Vol.143, pp.-5578.
344. Nave, A. (2000), “Marriage and the maintenance of ethnic group boundaries: the case of Mauritius”, *Ethnic and Racial Studies*. Vol.23, pp.329-352.
345. **Neffati, H. et Richet, X. (2004)**, « L’attractivité comparée des investissements directs étrangers de la Tunisie et de la Hongrie », *Région et Développement* no 19, p.105-129.
346. **Nelson, R. (ed.) (1993)**, “*National innovation systems: A comparative analysis*”, New York: Oxford University Press.
347. **Nelson, R.R. (1959)** “The Simple Economics of Basic Scientific Research”, *Journal of Political Economy*, N°67, pp.297-306.
348. **Nelson, R.R. and Rosenberg, N. (1993)**, “Technical innovation and national systems. National innovation systems, a comparative analysis”, in, Edquist, C. (ed.), “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London, pp.3-21.
349. **Nelson, R.R. and Winter, S. (1982)**, “An Evolutionary Theory of Economic Change”, Cambridge, MA: Harvard University Press.
350. **Nicholson, M.W. (2000)** “Intellectual property protection, internalization, and technology transfer”, Discussion Paper in Economics, Working Paper N° 00-11, 48p, October 2000.
351. **Nieto, M. and Quevedo, P. (2005)**, “Absorptive capacity, technological opportunity, knowledge spillovers, and innovative effort”, *Technovation*, vol.25, Issue 10, pp.1141–1157.
352. **Niosi, J., Saviotti, P., Bello, B. and Crow, M. (1993)**, “National system of innovation: in a search for a workable concept”, “*Technology in Society*”, No.15, pp.207-227.

-
353. Nordhaus, W. D. (1969), “An economic theory of technological change,” *American Economic Review*, Papers and Proceedings, Vol.59.
354. Nordhaus, W. D. (1972), “The optimum life of a patent: reply”, *The American Economic Review*, Vol.62, No.3, pp. 428-431.
355. Nunnenkamp, P. and J.s Spatz (2004), “Intellectual property rights and foreign direct investment: A disaggregated analysis”, *Weltwirtschaftliches Archiv*, Vol.140, No.3, pp.393-414.
356. O’Donoghue, T., Scotchmer, S. and Thisse, J.F. (1998), “Patent Breadth, Patent Life, and the Pace of Technological Progress.” *Journal of Economics and Management Strategy*, 7:1, pp.1–32.
357. Olson, M. (1965), « *The Logic of Collective Action* », Cambridge, Mass., Harvard University Press, traduction française : *La logique de l'action collective*, Paris, Presses Universitaires de France.
358. Oltra, V., Kemp, R., and de Vries, F. (2008), “Patents as a measure for eco-innovation”, Deliverable 9 of the MEI (Measuring eco-innovation) FP6 project <http://www.merit.unu.edu/MEI/>
359. Oughton, C., Landabaso, M. and Morgan, K. (2002), “The regional innovation paradox: innovation policy and industrial policy”, *Journal of Technology Transfer*, n°27, pp.97-110.
360. Owen-Smith, J., Riccaboni, M., Pammolli, F. and Powe, W.W. (2002), “A comparison of U.S. and European university-industry relations in the life sciences”, *Management Science*, vol.48, n°1, January.
361. Panzar, J.C. and Willig, R.D. (1981), “Economies of scope”, *American Economic Review*, No.71, pp.268-272.
362. Park, W. G. and Wagh, S. (2002), “Index of patent rights, 2000 update”, in, Gwartney, J. and Lawson, R. (eds.), *Economic Freedom of the World Annual Report 2002*, Fraser Institute, Vancouver, B.C., pp.33-42.
363. Park, W.G. (2009) “Intellectual property rights and international innovation”, in, Keith E. Maskus (ed.), *Intellectual Property, Growth and Trade (Frontiers of Economics and Globalization, Volume 2)*, Chapter 9, Emerald Group Publishing Limited, pp.289-327.
364. Patel, P. and K. Pavitt (1995a) “*Patterns of Technological Activity: Their Measurement and Interpretation*”, *Handbook of the Economics of Innovation and Technological Change*, pp.14-51, Oxford UK & Cambridge USA: Blackwell.
365. Patel, P. and Pavitt, K. (1995b). “Divergence in technological development among countries and firms”. pp. 147–181, in, J. Hagedoorn (ed.), “*Technical change and the world economy - Convergence and divergence in technology strategies*”, Aldershot, Edward Elgar.
366. Pénin, J. (2005), “Patents versus *ex post* rewards: A new look”, *Research Policy*, Volume 34, Issue 5, pp.641-656.
367. Perez, A. (2007) « Le premier biomédicament ‘made in Alsace’ », *Les Echos*, le 04-Juin-2007.

368. **Perrin, J. (1983)**, « *Les transferts de technologie* », La Découverte, Paris.
369. **Pharaon, A.A. and Burns, N. (2010)**, “Building a culture of innovation: a case of pharmaceutical industry in Jordan”, *Journal of Business & Policy Research*, Vol.5, No.1, July 2010, pp.12 -27.
370. **Plunket, A. (2009)**, “Firms’ inventiveness and localized vertical R&D spillovers”, *Journal of Innovation Economics*, 2009/2 (n° 4), pp.147-170.
371. **Polanyi, M. (1944)**, “Patent reform”, *Review of Economic Studies*, Issue 11, pp.61-76.
372. **Polanyi, M. (1966)**. “*The Tacit Dimension*”. Doubleday & Co., Garden City, NY
373. **Popp, D. (2005)**, “Lessons from patents: using patents to measure technological change in environmental models”, *Ecological Economics*, Vol.54, No.2, pp.209-226.
374. **Porier, J. (2009)** « Grandes Manœuvres dans la Pharmacie Américaine », *Le Monde*, 11 Mars 2009.
375. **Porter, M. E. (1993)** « *L'Avantage Concurrentiel des Nations* », Dunod, 1993.
376. **Porter, M.E. (1998)** “*On Competition*”, Boston: Harvard Business School, 1998.
377. **Pradhan, J. P. (2003)**, “Liberalization, Firm Size and R&D Performance: A Firm Level Study of Indian Pharmaceutical Industry”, *RIS Discussion Papers* 40.
378. **Radal, C. et Alexandre, L. (2000)**, « Les stratégies de portefeuille de produits des grands laboratoires », *MedCost, Economie de la Santé*, 30 septembre, http://www.medcost.fr/html/economie_sante_eco/eco_300900b.htm
379. **Rapp, R. and Rozek, R. (1990)** “Benefits and costs of intellectual property protection in developing countries”, *Journal of World Trade*, Vol.5, No.24, pp.75-102.
380. **Reichman, J.H. (2010)**, « Compulsory licensing of patented pharmaceutical inventions: evaluating the options », in, Correa, C. (ed.) “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.589-622.
381. **Reiffen, D. and Ward, M.R. (2005)**. “Generic Drug Industry Dynamics”, *The Review of Economics and Statistics*, 87(1), pp.37-49.
382. **Reinganum, J.F. (1989)** “The Timing of Innovation: Research, Development and Diffusion”, in, R. Schmalensee and R.D. Willig (eds.), *Handbook of Industrial Organization*, Amsterdam: Elsevier.
383. **Reinhard, J. (2001)** « Accès aux Médicaments et OMC : les Brevets contre la Santé Publique ? » <http://www.evb.ch/fr/p1101.html>
384. **Rémiche, B. (2002)**, « Révolution technologique, mondialisation et droit des brevets », *Revue Internationale de Droit Economique*, Vol.XVI, N°2002/1, pp.83-124.
385. **Richardson, G.B. (1960)**, “*Information and Investment: A Study in the Working of Competitive Economy*”, Oxford University Press, 1960.
386. **Roffe, P., Spennmann, C. And von Braun, J. (2010)**, “Intellectual property right in free trade agreements: moving beyond TRIPS minimum standards”, in, Correa, C. (ed.)

- “*Research Handbook on the Protection of Intellectual Property Rights under the WTO Rules*”, Edward Elgar, 2010, pp.266-318.
387. **Romer, P. (1990)**, “Endogenous technological change”, *The Journal of Political Economy*, Vol.98, No. 5, Part 2: The Problem of Development: A Conference of the Institute for the Study of Free Enterprise Systems, (Oct., 1990), pp.S71-S102.
388. **Romer, P. (1994)**, “The origins of endogenous growth”, *The Journal of Economic Perspectives*, vol.8, No.1, (winter 1994), pp.3-22.
389. **Romer, P.M. (1986)** “Increasing return and long-run growth”, *The Journal of Political Economy*, Vol.94, No.5, October, pp.1002-1037.
390. **Romijn, H. and Albaladejo, M., (2002)**, “Determinants of Innovative Capability in Small Electronics and Software Firms in Southeast England”, *Research Policy*, 31, pp.1053-1067.
391. **Rosenberg, N. (1990)**, “Why Do Firms Do Basic Research (With Their Own Money)?”, *Research Policy*, N°19, pp.165-174.
392. **Rothwell, R. (1991)** “External networking and innovation in small and medium-sized manufacturing firms in Europe”, *Technovation*, Vol.11, No.2, pp. 93-112.
393. **Saggi, K. (2000)** “Trade, foreign direct investment, and international technology transfer: A survey”, *World Trade Organization, WT/WGTI/W/88*, 19 September 2000.
394. **Samuelson, P.A. (1954)**, “The pure theory of public expenditure”, *The review of Economics and Statistics*, Vol.36, No.4, pp.387-389.
395. **Saviotti, P. (1997)**, “Innovation systems and evolutionary theories”, in, Edquist, C. (ed.), “*Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*”, Pinter, London, pp.180-199.
396. **Sawhney, M. and Prandelli, E. (2000)**, “Community of creation: Managing distributed innovation in turbulent markets”, *California Management Review*, Vol.42, No.4, Summer 2000, pp.24-54.
397. **Saxenian, A. (1994)**. “*Regional advantage: Culture and competition in Silicon Valley and Route 128*”, Cambridge, MA: Harvard University Press.
398. **Schmidt, S.J et Pierre, J-L. (1997)** “*Droit de la propriété industrielle*”, Edition Litec, 1996, Paris.
399. **Schneider, P.H. (2005)**, International Trade, Economic Growth and Intellectual Property Rights: A Panel Data Study of Developed and Developing Countries, *Journal of Development Economics*, Vol.78, Issue 2, pp 529-547.
400. **Schumpeter, J. A. (1911)**, « *Théorie de l'Evolution Economique* », Dalloz Sirey, Paris.
401. **Schumpeter, J.A. (1942)**, « *Capitalisme, Socialisme et Démocratie* », Payot, Paris.
402. **Scotchmer, S. (1991)**, “Standing on the shoulders of giants: Cumulative research and the patent law”, *Journal of Economic Perspective*, vol.5, N°1.

403. **Scotchmer, S. (1996)**, “Protecting early innovators. Should second-generation products be patentable?”, *RAND Journal of Economics*, vol.27, pp.322-331.
404. **Scotchmer, S. and Green, J.R. (1990)**, “Novelty and disclosure in patent law”, *RAND Journal of Economics*, No.21, pp.131-146.
405. **Seaton, R.A.F. and Cordey-Hayes, M. (1993)**, “The development and application of interactive models of industrial technology transfer”, *Technovation*, No.13, pp.45-53.
406. **Shanker, D. (2001)**, “*Brazil, Pharmaceutical Industry and WTO*”, University of Wollongong, New South Wales, Australia, 2001, 87p.
407. **Sidgwick, H. (1901)**, “*The Principles of Political Economy*”, 3rd edition, London: Macmillan.
408. **Silva, A. (2009)**, “The importance of Human Resources to the innovative capacity of Portuguese firms”, Conferência, investigação e intervenção em recursos humanos, ESEIG – IPP, 25 e 26 de Setembro 2009, Vila do Conde.
409. **Singh, H. and Jun, K.W. (1995)**, “Some new evidence on determinants of foreign direct investment in Developing countries”, World Bank Policy Research Working Paper, No.1531.
410. **Singly (De), F. (2008)**, *L'enquête et ses méthodes : le questionnaire*, 127p, Armand Colin, Paris.
411. **Smith, A. (1776)**, “*An Inquiry into the Nature and Causes of the Wealth of Nations*”, Edwin Cannan (ed.), Modern Library, (1776).
412. **Smith, P.J. (1999)**, “Are weak patent rights a barrier to U.S. exports?”, *Journal of International Economics*, N°48, pp 151-177.
413. **Smith, P.J. (2001)**, “How do foreign patent rights affect U.S. exports, affiliate sales, and licenses?” *Journal of International Economics*, no55, p. 411-439.
414. **Solow, R.M. (1956)**. “A Contribution to the theory of economic growth”, *Quarterly Journal of Economics*, vol.70, Issue 1, pp.65-94.
415. **Solow, R.M. (1957)**, “Technical change and the aggregate production function”, *Review of Economics and Statistics*, vol.3, Issue 3, pp.312-320.
416. **Spence, A. M. (1981)**. “The Learning Curve and Competition”, *Bell Journal of Economics, The RAND Corporation*, vol. 12(1), pp.49-70.
417. **Stein, E. and Daude, C. (2001)**, “Institutions, Integration and Location of Foreign Investment”, OCDE, Global Forum on International Investment, Mexico, January 27.
418. **Stern, S., Porter, M.E. and Furman, J. (2000)** “The determinants of national innovative capacity”, NBER Working Paper, No.7876.
419. **Stevens, G.V.G. (2000)**, “Politics, Economics and Investment: Explaining Plants and Equipment Spending by U.S. Direct Investors in Argentina, Brazil and Mexico”, *Journal of International Money and Finance*, vol.19, no.2, pp.153-183.

420. **Stiglitz, J.E. (1975)**, “Information and economic analysis”, in, J.M. Parkin and A.R. Nobay (eds.), “*Current Economic Problems*”, Cambridge University Press, pp.27-28.
421. **Stiglitz, J.E. (1991)**, “*The invisible hand and modern welfare economics*”, in, Vines, D. and Stevenson, A. (eds.), “*Information Strategy and Public Policy*”, pp.12-15.
422. **Stiglitz, J.E. (2008)**, “Economic foundations of intellectual property rights”, *Duke Law Journal*, pp.1693-1724.
423. **Storper, M. (1997)**, “*The Regional World*”, New York, The Guilford Press.
424. **Suzumura, K. (1992)**, “Cooperative and non-cooperative R&D in an oligopoly with spillovers”, *American Economic Review*, vol.82, Issue 5, pp.1307-1320.
425. **Tidd, J., Bessant, J. and Pavitt, K. (2001)**, “*Managing Innovation. Integrating Technological, Market and Organizational Change*”, 2nd edition, 388p, J. Wiley and Sons Ltd., Hoboken.
426. **Tidd, J., Bessant, J. and Pavitt, K. (2005)**, “*Managing Innovation. Integrating Technological, Market and Organizational Change*”, 3rd edition, 600p, J. Wiley and Sons Ltd., Hoboken.
427. **Tirole, J. (1993)**, « Théorie de l’organisation industrielle », Tome 1, Economica, Paris.
428. **Tirole, J. et Guesnerie, R. (1985)**, « L’économie de la recherche-développement : introduction à certains travaux théoriques », *Revue Economique*, Vol.36, N°5, pp. 843-872.
429. **Tommaso, R. (Di), Lanzoni, E. et Rubini, L. (2001)**, « Soutien aux PME dans les pays arabes. Le cas de la Tunisie », ONUDI, Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel.
430. **Ülgen, F. (2002)**, « *Théories de la firme et stratégies anticoncurrentielles : firme et marché* », L’Harmattan, Collection Esprit et Innovation, Innoval 2002, Paris, 332p.
431. **Ülgen, F. (2007)**, « La dynamique de financement de l’innovation », *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°2007/1-25, pp.45-67.
432. **Uzunidis D. 2004 (éd.)**, « *L’Innovation et l’Economie Contemporaine* », De Boeck, Bruxelles.
433. **Uzunidis, D. (2003)**, “Emergence d’acteurs d’innovation « locaux »”, in Laperche, B. (éd.), *L’innovation orchestrée : Risque et organisation, Economie et Innovation*.
434. **Uzunidis, D. (2005)** « Développement et Libéralisme. De quoi parle-t-on ? », Lab.RII, Document de Travail, N°105, Septembre 2005.
435. **Uzunidis, D. (2007)**, « Innovation et proximité. Entreprises, entrepreneurs et milieux innovateurs », Laboratoire de Recherche sur l’Industrie et l’Innovation (Lab. RII), Cahiers du Lab. RII, Document de Travail no 144, février 2007.
436. **Uzunidis, D. (2010)**, « Innovation et proximité. Entreprises, entrepreneurs et milieux innovateurs », *La Revue des Sciences de Gestion*, 2010/1, N°241, pp.13-22.

437. **Uzunidis, D. and Boutillier, S. (2010)**, “The innovative milieu as the driving force of entrepreneurship”, in, Laperche, B., Sommers, P. and Uzunidis, D. (Eds.), “*Innovation Networks and Clusters*”, Peter Lang, Brussels, 2010.
438. **Uzunidis, D. et Yacoub, L. (2009)**, « La Gouvernance de l'économie mondiale et le renouveau des politiques économiques actives dans les pays en développement », in, S. Callens et D. Uzunidis (dir.), Gouvernance. Exercices de pouvoir, *Marché et Organisations*, no 9, p. 203-243.
439. **Uzunidis, D. et Yacoub, L. (2010)**, « *Gouvernance mondiale et politiques de développement* », Editions Universitaires Européennes, 84p.
440. **Van Dijk, T.W.P. (1994)** “*The Limits of Patent Protection. Essays on the Economics of Intellectual Property Rights*”, Universitaire Pers Maastricht.
441. **Vermeulen, F., and Barkema, H. (2001)**. “Learning Through Acquisitions”. *Academy of Management Journal*, 44(3), pp.457–476.
442. **Vermeulen, P.A., O'Shaughnessy, K., and De Jong, J. (2003)**, “Innovation in SMEs: An empirical investigation of the input-throughput-output-performance model”, Zoetermeer: SCALES paper, No.200302, EIM.
443. **Visentin, K. (2005)** « Innovation et libéralisation des services en Tunisie », webmanager center, Management et Nouvelles Technologies, Magazine Online, <http://www.webmanagercenter.com/management/article.php?id=11501>
444. **Von Hippel, E. (1988)**, “*The Sources of Innovation*”, Cambridge University Press, Cambridge.
445. **Vonortas, N. and Y. Kim (2004)** “Technology licensing”, Chapter 10, in *Patents, Innovation and Economic Performance – Proceedings of an OECD Conference*, OECD, Paris.
446. **Weber, M. (1921)**, « *Économie et société* », traduction du tome 1, Plon, 1971 ; édition de poche, Pocket, 1995, Paris.
447. **Weeds, H. (1999)** “Sleeping Patents and Compulsory Licensing: An Options Analysis”, Warwick Economic Research Papers, N°577, February 1999.
448. **Weinmann, N. (2008)** « R&D des compagnies pharmaceutiques : Ruptures et mutations », Mission Prospective pour le compte de la Direction Générale des Entreprises, Observatoire des Stratégies Industrielles, Janvier 2008.
449. **Wernerfelt, B. (1984)**, “The Resource-Based View of the firm”, *Strategic Management Journal*, 5(2), pp.171-180.
450. **Winter, S.G. (1990)**, « Patents in complex contexts: incentives and effectiveness », in, Weil, V., and Snapper, J.W. (eds.), “*Owning Scientific and Technical Information, Value and Ethical Issues*”, Rutgers University Press, New Brunswick, London.
451. **Wright, B.D. (1983)**, “The economics of invention incentives: patents, prizes and research contracts”, *American Economic Review*, No.73, pp.691-707.
452. **Wu, X. (2000)** “Foreign Direct Investment, Intellectual Property Rights and Wage Inequality in China”, *China Economic Review*, N°11, pp.361-384.

453. **Xu, B. and Chiang, E.P. (2005)** “Trade, patents and international technology diffusion”, *Journal of International Trade & Economic Development*, Vol.14, N°1, March 2005, pp.115-135.
454. **Yacoub, L. (2008b)** « Le programme de mise à niveau de l’industrie, un moyen efficace de la politique industrielle tunisienne ? », Cahiers du Laboratoire de Recherche sur l’Industrie et l’Innovation (Lab.RII), Document de Travail N°203, Décembre 2008.
455. **Yacoub, L. (2009)**, « La politique économique dans la mondialisation : de la récusation au renouveau », Laboratoire de Recherche sur l’Industrie et l’Innovation (Lab. RII), Cahiers du Lab. RII, Document de Travail n°211, mars 2008.
456. **Yacoub, L. et Yacoub, N. (2011)** « Quelles politiques d’attractivité ? Les Déterminants de la localisation des investissements directs étrangers pharmaceutiques en Tunisie. », in Uzunidis, D., Laperche, B. et Boutillier S., (Eds) « *L’Entreprise dans la Mondialisation. Contexte et Dynamiques d’Investissement et de Développement* », LeManuscrit, pp.405-445, 536p, Paris.
457. **Yacoub, L., Otando, G. et Uzunidis, D. (2010)**, « Gouvernance mondiale, bonne gouvernance et impacts sur les économies en développement », Cahiers du Lab.RII, document de travail N°229.
458. **Yacoub, N. (2011)** “Assessing the Pharmaceutical Innovation in Tunisia. An empirical survey on Knowledge-Capital and Innovation System Analysis”, Paper presented and commented at the 7th edition of the Globelics Academy Ph.D. School on « National Innovation Systems and Economic Development », 16–26, May 2011, Tampere - Finland.
459. **Yacoub, N. (2008a)** “Is patent protection an incentive for innovation? Literature and case study of the Tunisian pharmaceutical industry”: Paper presented et commented at the 5th Edition of Globelics Academy Ph.D. School on « National Innovation Systems and Economic Development », June, 2nd-14th, 2008, Tampere -Finland.
460. **Yacoub, N. (2008b)** “The Tunisian Pharmaceutical Sector in Transformation : Inventory of Fixtures and Innovation Prospects”, Research Unit on Industry and Innovation (RII), RII’s Working Papers Series, Working Paper N°190, July 2008.
461. **Yacoub, N. et Laperche, B. (2010)** « Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. Accumulation versus valorisation du capital-savoir », *Innovations, Cahiers d’Economie de l’Innovation*, N°32, 2010/2, Juin 2010, pp.81-107.
462. **Zahra, S. A. and George, G. (2002)**. “Absorptive Capacity: A review, Reconceptualization, and Extension”. *Academy of Management Review*, vol.27, Issue 2, pp.185–203.

THÈSES DE DOCTORAT

463. **Depret, M. (2003)**, « *Incertitude globale, rupture paradigmatique et dynamique industrielle. Un cadre d’analyse à partir de l’industrie pharmaceutique face à la révolution du vivant* », Thèse de Doctorat en Sciences Economiques, soutenue le 09 Décembre 2003, Université de Lille 1.
464. **Duflos, G. (2007)**, « *Innovation et stratégies d’acquisition dans l’industrie pharmaceutique : analyses empiriques* », Thèse de Doctorat en Sciences Economiques, soutenue le 4 Juillet 2007, Université de Paris 1, La Sorbonne.

465. **Halloul, R. (2005)**, « *Stratégies d'alliance : une approche réseau. Le cas du secteur des logiciels* », Thèse de Doctorat en Sciences de Gestion, soutenue en Novembre 2005, Université du Littoral Côte d'Opale.
466. **Yacoub, L. (2008a)**, « *Légitimité et faisabilité de la politique industrielle dans le contexte de la mondialisation. Cas de la Tunisie* », Thèse de Doctorat en Sciences Economiques, soutenue le 13 Mars 2008, Université de Tunis El Manar.

RAPPORTS

467. **API (2008)**, « Les Industries Chimiques, Agence de Promotion de l'Industrie », Juin 2008 ; <http://www.tunisieindustrie.nat.tn/fr/doc.asp?docid=619&mcat=3&mrub=24>
468. **Banque Mondiale (2004)**, « Pour une meilleure gouvernance dans les pays du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord. Améliorer l'inclusivité et la responsabilité », Esca ; <http://siteresources.worldbank.org/INTMENA/Publications/20262194/GOVoverview-fre.pdf> .
469. **Cahier du CEPI (2005)**, « Etude de positionnement stratégique de la branche 'médicaments à usage humain' », Cahier du CEPI No.21 ; <http://www.tunisieindustrie.nat.tn/fr/download/CEPI/ich03.pdf>
470. **CBO (1998)**, "How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry", U.S. Congressional Budget Office, Washington, DC : US Government Printing Office; <http://www.cbo.gov/ftpdocs/6xx/doc655/pharm.pdf>
471. **CBO (2006)**, "Research and development in the pharmaceutical industry", U.S. Congressional Budget Office, publication n°2589, October, 2006 <http://www.cbo.gov/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-DrugR-D.pdf>
472. **ESTIME (2007)**, « Le système national de recherche en Tunisie », M'Henni, Hatem (coordination), Ben Othman, Arbia, Ghozzi, Chiraz, Ben Salah, Najeh, M'Henni, Sami, Trabelsi, Mhenni, Bureau des Etudes Prospectives, de la Planification et des Statistiques, Ministère de la Recherche Scientifique, de la Technologie et du Développement des Compétences, Janvier 2007, 29p ; <http://www.estimate.ird.fr/article244.html>
473. **FDA (2005)**, Food and Drug Administration, Report to the Nation. Improving Public Health through Human Drugs, US Department for Public Health and Public Services; <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/WhatWeDo/ucm078859.htm>
474. **Manuel d'Oslo (1997)**, « La mesure des activités scientifiques et techniques. Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique », OCDE, 2^{ème} édition ; <http://www.oecd.org/dataoecd/35/58/2367554.pdf>
475. **Manuel d'Oslo (2005)**, « La mesure des activités scientifiques et techniques. Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique », OCDE, 3^{ème} édition ; <http://www.oecd.org/dataoecd/35/56/2367523.pdf>
476. **Manuel de Frascati (1993)**, « Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental », OCDE, 1994.

477. **Manuel de Frascati (2002)**, « Méthode-type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental », OCDE, 2002, 6^{ème} édition ; http://www.oecd.org/document/6/0,3746,en_2649_34451_33828550_1_1_1_1,00.html
478. **MDCI (2011)**, Ministère du Développement et de la Coopération Internationale de Tunisie, les plans de développement économique et social de la Tunisie ; <http://www.mdc.gov.tn/index.php?id=11>
479. **MESRST (2006a)** “Le Système de Recherche Scientifique et d’Innovation Technologique en Tunisie”, Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et de la Technologie de Tunisie, <http://www.uis.unesco.org/template/pdf/S&T/Workshops/Tunis/13.pdf>
480. **MESRST (2006b)** “R&D et Innovation en Tunisie. Principaux Indicateurs et Positionnement International”, Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et de la Technologie de Tunisie, <http://www.uis.unesco.org/template/pdf/S&T/Workshops/Tunis/15.pdf>
481. **MESRST (2010)**, Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et de la Technologie de Tunisie ; http://www.mes.tn/indicateurs/indicateurs2008_fr/ress_financieres_11_2.pdf
482. **MESRST (2011)**, Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et de la Technologie de Tunisie ; <http://www.mes.tn>
483. **MIT (2011)**, Ministère de l’Industrie et de la Technologie de Tunisie ; <http://www.mincom.tn/index.php?id=11&L=3>
484. **MPCI**, Ministère de la Planification et de la Coopération Internationale de Tunisie ; <http://www.mdc.gov.tn/index.php?id=3&L=0>
485. **MSP (2008)**, Ministère de la Santé Publique de Tunisie ; http://www.santetunisie.rns.tn/msp/sante_tunisie/industrie_phar.html
486. **MSP (2011)**, Ministère de la Santé Publique de Tunisie ; <http://www.santetunisie.rns.tn/msp/msp.html>
487. **OCDE (2008)**, “Competition, Patents and Innovation”, The OECD Competition Law, Policy Report, January, <http://www.oecd.org/dataoecd/26/10/39888509.pdf>
488. **OCDE (2011)**, “Future prospects for industrial biotechnology”, October 2011, 148p, http://www.oecd.org/document/11/0,3746,en_2649_37437_48802379_1_1_1_37437,00.html
489. **OCDE, (2008)**, “Competition, Patents and Innovation”, The OECD Competition Law, Policy Report, January, <http://www.oecd.org/dataoecd/26/10/39888509.pdf>
490. **OCDE**, « Les biotechnologies », sciences et technologie : en savoir plus ; http://www.oecd.org/about/0,3347,fr_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html
491. **OMC (2006)**, « Que Signifie le Terme Générique ? Générique du point de vue de la marque de fabrique ou de commerce et génériques du point de vue du brevet », Organisation Mondiale Du Commerce, Fiche Récapitulative : ADPIC et Brevets Pharmaceutiques, http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/factsheet_pharm03_f.htm

492. **OMPI (1992)**, Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, Règlement n° 1768/92 du Conseil du 18/06/1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments.
493. **OMPI (2008)** : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle « Nombre sans précédent de demandes internationales de brevet déposées en 2007 », 21 Février 2008, Genève. http://www.wipo.int/pressroom/fr/articles/2008/article_0006.html
494. **OMPI (2011)**, « Indicateurs mondiaux relatifs à la propriété intellectuelle pour l'année 2010 » ; <http://www.wipo.int/ipstats/fr/statistics/patents/>
495. **OMS (2003a)** “Maîtrise des Coûts des Médicaments Importés. Etude de cas : la Tunisie”, Organisation Mondiale de la Santé – Série Réglementation Pharmaceutique, N°10, <http://www.dpm.tn/PDF/Maitrise%20des%20couts-Tunisie.pdf>
496. **OMS (2003b)** « Le Secteur Pharmaceutique Tunisien : son Organisation, son Fonctionnement et ses Performances par rapport à la Disponibilité et l'Accessibilité Financière des Médicaments », Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé, 2003, <http://www.dpm.tn/PDF/SPT.pdf>
497. **OMS (2007)**, « Les médicaments multi-sources : nouvelles directives », Organisation Mondiale de la Santé, Journée de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, Tunis, 27 juin 2007 ; <http://www.dpm.tn/Francais/alertes/Diaporama/OMS%20GENERIQUES%20TUNIS%2027%20JUN%202007.pps>
498. **OMS (2008)**, “Traditional Medicine”, Fact Sheet N°134, 2008, December, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>
499. **OMS (2009)** « Indicateurs de santé de la Tunisie », Organisation Mondiale de la Santé <http://www.who.int/whosis/data/Search.jsp>
500. **OPI (2007)** « Les Brevets : Chiffres Clés 2006 », Observatoire de la Propriété Intellectuelle Juin 2007 ; http://www.inpi.fr/fileadmin/mediatheque/pdf/statistiques/brevets_2006.pdf?PHPSESSID=53b98e4a7087cbbccb209bcedc3fe606
501. **SESSI (2002)**, « La gestion des connaissances dans l'industrie. Un atout pour l'innovation », Le 4 Pages des Statistiques Industrielles, N°169, décembre 2002.

SITE WEB, ARTICLES DE PRESSE

502. **Act up (2000)**, “SIDA : Mort Sous Brevet”, Association de Lutte contre le SIDA, Act Up Paris, 1^{er} Décembre 2000 ; http://www.actupparis.org/1er_decembre/decembre2000/doss_press_1er_decembre.pdf
503. **Ben Kraiem, S. (2010)**, « Transport et logistique, au service de la compétitivité de l'économie nationale », *LaPresse.tn*, numéro du 06 Juin 2010; <http://fr.allafrica.com/stories/201006071213.html>
504. Biotechpôle de Sidi Thabet ; <http://www.biotechpole.rnu.tn>

505. **Bulletins électroniques (2009)**, « Recherche pharmaceutique et universités », Ministère des affaires étrangères et européennes, 27 Mars 2009 ; <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/058/58409.htm>
506. **CFDE (2009)**, « Le secteur pharmaceutique marocain: Réalités sur le prix des médicaments et intérêt du secteur"- Synthèse de l'analyse de l'AMIP », Commission des Finances et du Développement Economique ; <http://www.amip.ma/admin/assetmanager/images/stnythsefinal%20prixmedamip19032010.pdf>
507. **Chinacm (2007-2008)**, Annual Report on the Development of China's Pharmaceutical Industry ; [2007-2008 Annual Report on the Development of China's Pharmaceutical Industry](#)
508. **CIEC (2010)**, Creative and Innovative Economy Center, The George Washington University Law School, 2010; http://www.law.gwu.edu/Academics/research_centers/ciec/Documents/profiles/Profile%20Ahmad%20Al-Ghazawi.pdf
509. Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Tunisie ; <http://www.cnoptn.org/>
510. Faculté de Pharmacie de Monastir ; <http://www.fphm.rnu.tn/>
511. Genentech, entreprise de biotechnologie, <http://www.gene.com/gene/index.jsp>
512. **Ghazawi, A.** (2010), "The supergenerics innovator", CIEC's profiles in creativity and innovation, Creative and Innovative Economy Center, The Georges Washington University.
513. <http://www.manufacturing.net/News-China-Could-Be-3rd-Largest-Pharma-Market-By-2011-031610.aspx>
514. **Human Genome Research Institute (2000)**, "International Human Genome Sequencing Consortium Announces 'Working Draft' of Human Genome", news release, June 26, 2000, available at www.nih.gov/news/pr/jun2000/nhgri-26.htm
515. **ICRA (2002)**, "The Indian Pharmaceutical Industry" ICRA Industry watch series, ICRA Limited, 2002.
516. **JAPM (2010)**, The Jordanian Association of Pharmaceutical Manufacturers; http://www.japm.com/Public/main_english.aspx?Lang=2&Page_ID=101
517. **JIB (2010)**, The Jordanian Investment Board; <http://www.jordaninvestment.com/default.aspx>
518. **Le Monde (2009)**, « Regain des Accords entre Laboratoires et Sociétés de Biotechnologies », le 4 Mars 2009.
519. **LeChesnais, E. (2004)**, "Ranbaxy rachète RPG, filiale d'Aventis : Les laboratoires de génériques indiens misent sur la Franc », <http://www.actions-traitements.org/spip.php?breve167>
520. **Les échos (2011)**, « Standard and Poor's (S&P) confirme la notation BBB après les élections de la constituante en Tunisie », <http://lecercle.lesechos.fr/abecedaire/d/221134899/degradation-bbb>

521. **Maheshwari, S. (2010)**, "Brazilian pharmaceutical industry set for stupendous success", July 2010; <http://www.rncos.com/Report/IM261.htm>
522. **OSEC (2010)**, "Brazil's Pharmaceutical Industry", Office Suisse d'Expansion Commerciale; http://www.osec.ch/internet/osec/de/home/export/countries/br/export/economic_report.-RelatedBoxSlot-15131-ItemList-23219-File.File.pdf/BrazilPharmaIndustryReportInhaltsverzeichnis.pdf
523. **Pharmactua**, numéros divers, www.pharmactua.com
524. **PharmactuPositions (2011)**, Classement des laboratoires pharmaceutiques dans le monde; <http://pharmactuposition.blogspot.com/search/label/classement%20mondial%20des%20laboratoires%20pharmaceutiques>
525. **PhCT (2009)**, Portail de la Pharmacie Centrale de Tunisie, Chiffres Clefs, http://www.phct.com.tn/fr/m13_chif.php#marche
526. **PhRMA (2009)**, Pharmaceutical Industry: Profile 2009 ; <http://www.phrma.org/files/PhRMA%202009%20Profile%20FINAL.pdf>
527. **ProGenericos (2007)** « O Que São Genéricos ? », Association des Fabricants de Génériques Brésilienne, <http://www.progenericos.org.br/oquesao.asp>
528. **R&D Directions (2009)**, "An executive briefing on pharmaceutical research and development", diverse issues.
529. **Saleh, J. (2009)**, "L'industrie pharmaceutique encourage les jordaniens à se soigner 'local'", 14 Septembre 2009 ; http://www.econostrum.info/L-industrie-pharmaceutique-encourage-les-Jordaniens-a-se-soigner-local_a1503.html
530. **Sanofi-Aventis (2009)**, Rapport Financier Semestriel 2009, http://www.sanofiaventis.com/binaries/Rapport_financier_semestriel_2009_Web_tcm29-25788.pdf
531. **Tempus (2002)**, <http://www.eurojar.org/fr/reportages-euromediterraneens/avec-tempus-un-enseignement-sup%C3%A9rieur-mieux-adapt%C3%A9-aux-besoins-et-de-m>
532. The 2010 Academic Ranking of World Universities – ARWU ; <http://www.arwu.org/>

ACCORDS ET TEXTES DE LOI

533. **ADPIC (1994)**, Accords sur les Droits de la Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce, http://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips.pdf
534. Décret-loi n°61-2 du 13-01-1961, relatif à l'organisation de la Pharmacie Centrale de Tunisie ; <http://www.cnudst.rnrt.tn/cgi-bin/wwwi32.exe/%5Bin=C%3a/sources/appli/jort.06/lire.in%5D/>

535. **Loi N° 93 du 20 mai 1994** relative aux produits pharmaceutiques, chapitre 2, article 5. <http://apps.who.int/ihl-rils/results.cfm?language=french&type=ByTopic&strTopicCode=XVA&strRefCode=Isl>
536. **Loi n°91-63**, du 29 juillet 1991, relative à l'organisation sanitaire ; <http://www.cnudst.rnrt.tn/jortsrc/1991/1991f/jo05591.pdf>
537. **Code de la Santé Publique**, République Française, Article L.5111-11, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111119>
538. **OMC (2003)**, « Mise en œuvre du paragraphe 6 de la déclaration de Doha sur les accords sur les ADPIC et la santé publique », Organisation Mondiale du Commerce ; http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/implem_para6_f.htm
539. **OMC (2001)**, Déclaration ministérielle de Doha, adoptée le 14 Novembre 2001 ; http://www.wto.org/french/thewto_f/minist_f/min01_f/mindecl_f.htm
540. **JORT**, Journal Officiel de la République Tunisienne ; <http://www.cnudst.rnrt.tn/wwwisis/jort.06/form.htm>
541. **JORT N°17 (1972)**, Loi N°72-38 du 21 Avril 1972 ; <http://www.cnudst.rnrt.tn/cgi-bin/wwwi32.exe/%5Bin=C%3a/sources/appli/jort.06/lire.in%5D/>
542. **CII (1995)**, Code d'Incitation aux Investissements de Tunisie, <http://www.jurisetunisie.com/tunisie/codes/cii/95-0625.htm>
543. **OMPI (2011)**, Conventions et traités signés par la Tunisie, Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle ; <http://www.wipo.int/wipolex/fr/profile.jsp?code=TN>
544. **INPI (2008)**, « Quelle est la procédure de délivrance d'un certificat complémentaire de protection ? », Institut National de la Propriété Intellectuelle, http://www.inpi.fr/fr/questions-faq/liste-desquestions/faq_categorie/brevets340.html?cHash=36f930f197
545. **INNORPI (2011)**, Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle ; <http://www.innorpi.tn/fr/inorpi.asp>
546. **INNORPI (2008)**, Institut National de la Normalisation et de la Propriété Industrielle ; <http://www.inorpi.ind.tn/fr/inorpi.asp>

BASES DE DONNEES

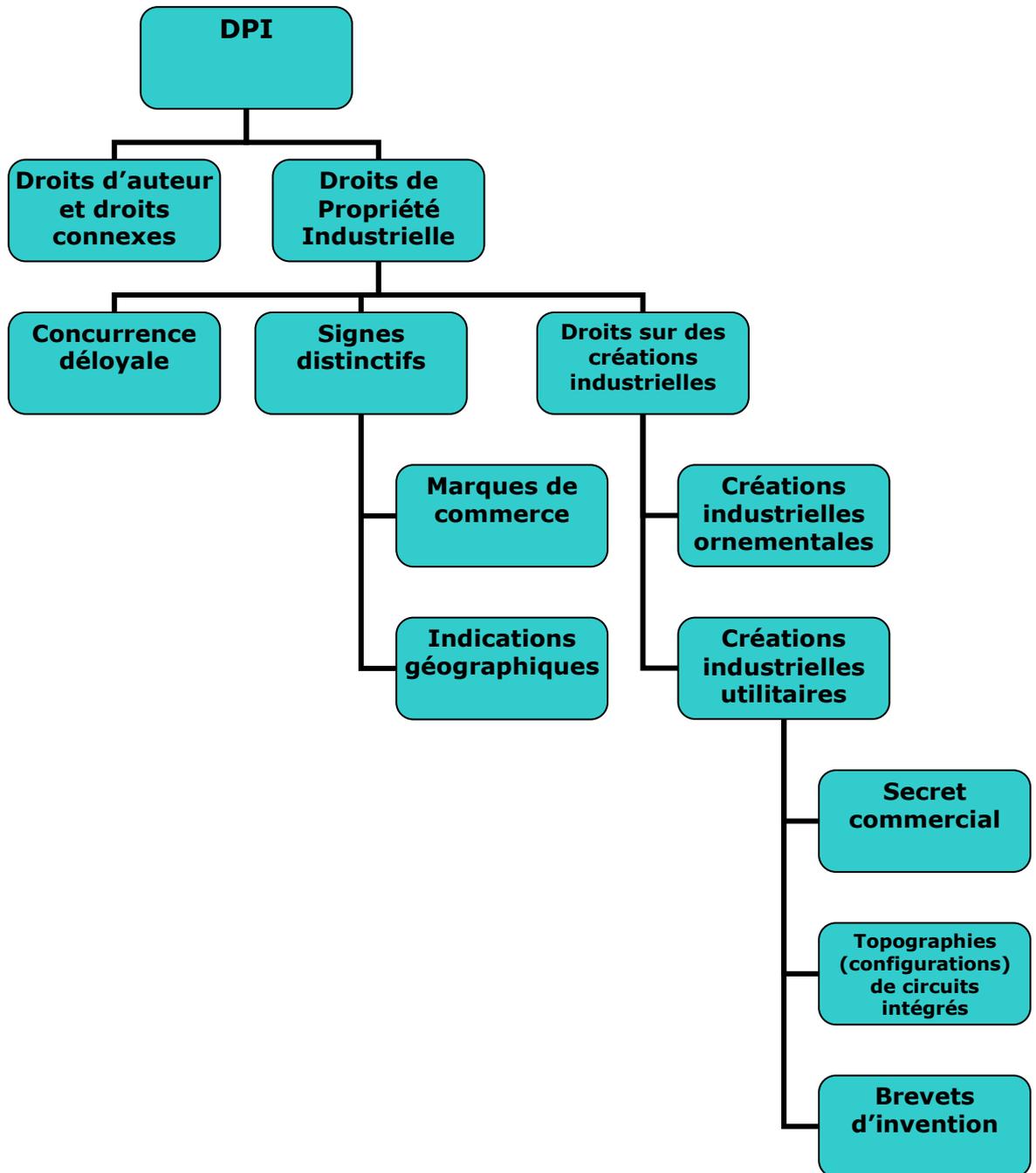
547. **INS (2007)** « المسح الوطني حول الإنفاق و الاستهلاك ومستوى عيش الأسر لسنة 2005 » : l'Enquête Nationale sur les Dépenses, la Consommation et le Niveau de Vie des Ménages pour l'année 2005, Institut National de la Statistique, 2007 ; <http://www.ins.nat.tn/indexfr.php>
548. **INS (2009a)** « Dépenses des ménages et taux de pauvreté », Institut National de la Statistique de Tunisie <http://www.ins.nat.tn/indexfr.php>

549. **INS (2009b)** « Importations par produit en valeur », Institut National de la Statistique ; <http://www.ins.nat.tn/indexfr.php>
550. **INSEE (2005)**, Les efforts de recherche et développement en France, http://insee.fr/sessi/cpci/cpci2005/cpci2005_f21.pdf
551. **INSEE**, Institut National de la Statistique et des études économiques ; <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/depense-int-rd.htm>
552. **Perspectives Monde (2009)** la Tunisie <http://perspective.usherbrooke.ca/>
553. **WEF (2009-2010)**, « Rapport sur la compétitivité globale », World Economic Forum ; <http://www.weforum.org/reports> .

ANNEXES

ANNEXE -0.1-

Nomenclature des Droits de la Propriété Intellectuelle (DPI)



Source : auteure à partir des textes des ADPIC (1994) et de Chavanne et Burst (1997).

ANNEXE -2.2-**Top 10 (2009) des Laboratoires Pharmaceutiques après les Opérations de F&A**

Rang 2008	Rang 2009	Laboratoire	CA Global ²¹⁵ après F&A (milliards de dollars)
1	1	Pfizer (+ Wyeth)	63,2
2	2	GlaxoSmithKline	43,0
3	3	Sanofi-Aventis	38,7
4	4	Novartis (+ Alcon)	38,6
7	5 (+)	Merck (+ Schering-Plough)	37,8
5	6 (-)	AstraZeneca	31,6
8	7 (+)	Roche (+ Genentech)	31,5
6	8 (-)	Johnson & Johnson	24,6
9	9	Eli Lilly	19,3
11	10 (+)	Bristol-Myers-Squibb	17,7

Source : *PharactuPosition (2009)*

²¹⁵ Le chiffre d'affaires global retenu est la somme des chiffres d'affaires réalisés en 2008 par les laboratoires partenaires.

ANNEXE -2.3-**Pertes de chiffre d'affaires des *Big Pharma* suite à la concurrence des génériques**

Rang 2008	Rang 2009	Laboratoire	CA Global²¹⁶ après F&A (milliards de dollars)
1	1	Pfizer (+ Wyeth)	63,2
2	2	GlaxoSmithKline	43,0
3	3	Sanofi-Aventis	38,7
4	4	Novartis (+ Alcon)	38,6
7	5 (+)	Merck (+ Schering-Plough)	37,8
5	6 (-)	AstraZeneca	31,6
8	7 (+)	Roche (+ Genentech)	31,5
6	8 (-)	Johnson & Johnson	24,6
9	9	Eli Lilly	19,3
11	10 (+)	Bristol-Myers-Squibb	17,7

Source : PharactuPosition (2009)

²¹⁶ Le chiffre d'affaires global retenu est la somme des chiffres d'affaires réalisés en 2008 par les laboratoires partenaires.



ANNEXE -3.4-

Indicateurs géographiques, économiques et sociaux de la Tunisie

Indicateurs géographiques		
Superficie	163.610 km ²	
Eaux	8.250 km ²	
Littoral	1.148 km	
Indicateurs économiques		
PIB	100 milliards de dollars	2010
PIB par habitant	9.500	2010
Taux de croissance économique (réelle)	3,7%	2010
Taux de chômage	13%	2010
Taux de chômage des jeunes	30,68%	2005
Taux d'inflation	4,4%	2010
Indicateurs sociaux		
Population	10.629.186	2011 (estimation)
Espérance de vie à la naissance (total)	75,01	2010
Taux de croissance démographique	0,978%	2011 (estimation)
Taux de mortalité infantile	25,92 ‰	2010
Dépenses de santé	6,2% du PIB	2010
Densité médicale	1,19 ‰	2009
Taux de pauvreté	3,8%	2005
Indice de développement humain	0,683 (81 ^{ème} rang mondial)	2010
Taux d'alphabétisation	74,3%	2004

Source : CIA World Factbook : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ts.html>

ANNEXE -3.5-**Construction de l'indice des brevets par la méthode de Ginarte et Park (1997)**

		Signataire	Non Signataire
Appartenance aux Accords Internationales de PI	Convention de Paris et ses révisions	1/4	0
	Patent Cooperation Treaty (PCT)	1/4	0
	Convention UPOV pour la protection des variétés végétales	1/4	0
	Les Accords ADPIC ou TRIPS	1/4	0
		Reconnue	Non Reconnue
Domaines de Couverture de la Protection	Produits pharmaceutiques	1/7	0
	Produits chimiques	1/7	0
	Produits alimentaires	1/7	0
	Modèles utilitaires	1/7	0
	Microorganismes	1/7	0
	Plantes et variétés animales	1/7	0
	Produits de Chirurgie	1/7	0
		Non Existante	Existante
Les Restrictions à la Protection	Licences obligatoires	1/3	0
	Obligation d'exercer le brevet	1/3	0
	Révocation du brevet à cause du non exercice	1/3	0
		Existante	Non existante
Les Mesures de Renforcement	Les injonctions préliminaires	1/3	0
	Les infractions collaboratrices	1/3	0
	Revirement de la charge de preuve à l'infracteur	1/3	0
		Totale	Partielle
La Durée de Protection		1	$0 < x < 1$

Où x représente la durée de protection présentée comme une fraction de la durée totale prévue et exprimée en années. La durée totale est soit 17 ans comptés à partir de la date d'octroi du brevet, soit 20 années comptées à partir de la date de dépôt de la demande du brevet.

Source: **Ginarte, J.C. and Park, W.G. (1997)** "Determinants of patent rights: A cross-national study", *Research Policy*, **Vol. 26**, pp.283-301.

Annexe 3.6

Carte du Biotechpôle de Sidi Thabet



Source : Biotechpôle de Sidi Thabet <http://www.biotechpole.rnu.tn/en/page.aspx?id=78>

Annexe -4.7-

QUESTIONNAIRE

Sujet de la thèse

Brevetabilité des Médicaments et Innovation Pharmaceutique en Tunisie
Etude théorique et Validation Empirique

Enquête auprès des Laboratoires Pharmaceutiques en Tunisie

MADAME, MONSIEUR,

Ce questionnaire, établi dans le cadre de l'élaboration d'une thèse de doctorat en économie industrielle et de l'innovation, a pour objectif de déterminer les impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie. Les informations communiquées lors de cet entretien sont exclusivement destinées à approfondir ce travail scientifique. Elles ne seront en aucun cas utilisées à des fins commerciales.

I- PRESENTATION DE L'ENTREPRISE :

1. Dénomination sociale :
2. Secteur d'activité : Pharmacie Pharmacie et parapharmacie
3. Spécialisation :
.....% : Médicaments à usage humain % : Médicaments vétérinaires
4. Date de création :/...../..... Entrée en production :/...../.....
5. Catégorie juridique : SARL Société Anonyme Société familiale Autre
6. Ville ou région d'implantation :
7. Présence à l'étranger :
 - a. Nombre de filiales à l'étranger :
 - b. Dans quel(s) pays ?

8. Capital social :
9. Interlocuteur :
10. Fonction dans l'entreprise :
11. Nombre total de salariés :
- a. En Tunisie :
- b. Dans les filiales à l'étranger :
- 12.a. Taux d'encadrement : en Tunisie :
- b. Taux d'encadrement dans les filiales à l'étranger :
13. Le capital de votre laboratoire est constitué à raison de :
-% par votre laboratoire % par le(s) laboratoire(s)
partenaire(s)
14. L'(es) entreprise(s) ayant une participation dans le capital de votre laboratoire est (sont):
- Tunisienne(s) Etrangère(s) (de nationalité(s) :
.....)
- Publique(s) Privée(s)
15. Quelle est la répartition des ventes de votre laboratoire ?
-% marché local % marché étranger (vers.....)
16. Vos produits ...
- a. Votre laboratoire produit les formes : sèches pâteuses
liquides injectables
- b. Votre production porte sur :

Produits	Produits
<input type="checkbox"/> Anti-infectieux	<input type="checkbox"/> Cardiologie
<input type="checkbox"/> Appareil digestif	<input type="checkbox"/> Système nerveux
<input type="checkbox"/> Appareil respiratoire	<input type="checkbox"/> Appareil locomoteur
<input type="checkbox"/> Gynécologie	<input type="checkbox"/> Hématologie
<input type="checkbox"/> Dermatologie	<input type="checkbox"/> Vitamines
<input type="checkbox"/> Ophtalmologie	<input type="checkbox"/> Suppléments nutritionnels
<input type="checkbox"/> Carcinologie	<input type="checkbox"/> Autres (.....)

II- QUESTIONS RESERVEES AUX FILIALES ETRANGERES

17. Votre filiale assure une activité de : Production Production et
Commercialisation

18. Sur votre marché d'origine, le(s) produit(s) fabriqué(s) par votre filiale en Tunisie correspond(ent) à la phase de : Démarrage Croissance Maturité Déclin

19. Déterminants de la multinationalisation et de la localisation en Tunisie

a. Quels sont les facteurs qui expliquent votre stratégie de multinationalisation ?

Facteur	Oui	Non
Barrières à l'entrée sur le marché initial		
Exiguïté du marché d'origine		
Coûts de production élevés sur le marché d'origine		
<i>Coûts des matières premières</i>		
<i>Coût du travail</i>		
Avantages monopolistiques		
<i>Image de marque</i>		
<i>Avance technologique</i>		
<i>Taille</i>		
Cycle de vie du produit		

b. En fonction de quels critères avez-vous choisi de localiser votre activité en Tunisie ?

Critères	Non attractif	Peu attractif	Attractif	Très attractif
Coûts des matières premières				
Niveau des charges salariales				
Mesures d'incitation fiscales et financières				
Brevetabilité des médicaments				
Simplicité des procédures administratives				
Performance du tissu industriel local				
Dimension du marché				
Solvabilité de la demande				
Entraves au commerce international				
Qualification de la main d'œuvre				
Climat sociopolitique				
Emplacement géographique				
Qualité de l'infrastructure logistique				

III- ANALYSE DU POTENTIEL SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE DE L'ENTREPRISE :

III.1- RESSOURCES INTERNES

20. Répartition des employés dans le laboratoire

	Nombre	étrangers	tunisiens
Cadres médicaux de R&D (pharmaciens industriels)			
Cadres médicaux de R&D (ingénieurs chimistes, biologistes, etc. de recherche et de fabrication)			
Médecins, pharmaciens, ... (cadres médicaux de promotion - délégués)			
Cadres non médicaux (ingénieurs de maintenance, gestionnaires, comptables, conseillers juridiques, etc.)			
Techniciens de santé (chimistes, biologistes, etc.) et techniciens de maintenance technique (machinerie médicale)			
Agents de production			
Personnel administratif (secrétariat, agents d'accueil, etc.)			
Autres (agents d'entretien, de maintenance, etc.)			
Total			

a. Comment qualifiez-vous le niveau des compétences des cadres médicaux de R&D en Tunisie ? Mauvais Passable Moyen Bon Très bon

b. Sur quels critères avez-vous basé votre évaluation ?

21. Origine des approvisionnements

	Locale (%)	Etrangère (%)
Matières premières		
Semi-produits		
Machines		
Dispositifs de production : (éprouvettes, ...)		
Articles de conditionnement		

22. Y a-t-il des entraves d'approvisionnement en matières premières ?

Oui non

Si oui, a- Pour quels types de matières ?

.....

b- En provenance de quels pays ?

.....

c- Pour quelles raisons ? Coûts Disponibilité Autres

.....

23. Effectuez-vous une activité de Recherche et Développement (R&D) ?

Non (pourquoi ?

.....)

Oui

a. Pouvez-vous donner une valeur approximative des dépenses de R&D ?

.....

b. Que représente cette valeur du chiffre d'affaires de votre laboratoire ?

.....%

c. Cette part : a augmenté a diminué est restée stable

24. Votre activité de R&D est :

Ponctuelle Permanente

Assurée par le laboratoire Externalisée (où ?

25. Avez-vous un département de R&D ? Oui non

Si non, pourquoi ?

.....

26. Comment jugez-vous l'intensité technologique de votre activité ?

Faible Moyenne Forte

III.2- RESSOURCES EXTERNES

27. Avez-vous des coopérations avec d'autres entités en matière de R&D ?

Oui Non ; Si oui,

	Laboratoires pharmaceutiques				Unités de recherche universitaires / Organismes publics de recherche	
	Publics	Privés	Etrangers	Tunisiens	Tunisiens	Etrangers
Depuis quand ?						
De quelle nationalité ?						

Objet de la coopération	Financement de la R&D)						
	Formation du capital humain						
	Maîtrise des coûts du développement de produits communs						
	Recherche fondamentale						
	Recherche appliquée						
	Autres (.....)						
L'initiative de la coopération							

28. Analyse de la production sous licence :

Licence sur des médicaments :		Principes nouvellement inventés et brevetés	Principes existants mais nouvellement brevetés en Tunisie
Nombre			
Laboratoires			
Nationalité			
Exemples de contrats			
Date			
Initiative	Votre laboratoire (nombre)		
	Détenteur de la licence (nombre)		
Effet d'apprentissage	Formation directe assurée par le détenteur de la licence (séjours de recherche, programme d'échange, ...)		
	Formation à distance (brochure, logiciels, ...)		
	Organisation de colloques et manifestations scientifiques		
	Méthodes et moyens de productions plus efficaces (exemples		
	Autres :		

IV- LES PERFORMANCES DE L'INNOVATION DU LABORATOIRE

29. Avez-vous développé des médicaments nouveaux ? Oui Non

Si oui, il s'agit d'invention(s) :

Majeures	Exemples :
-----------------	------------------

Mineures modification d'un médicament existant	Origine des inventions antérieures				Portée de l'invention			
	Brevetés en Tunisie	Brevetés à l'étranger mais pas en Tunisie	Tombés dans le domaine public	Non brevetés	dosage	Durée de libération	Conditions de conservation	Forme galénique
Exemples								

30. Avez-vous **déposé** des brevets ? Oui non

Si oui,

		Nombre	Etendue ²¹⁷	Le(s) pays revendiqué(s)	Exemples	Date
Déposés	De produit					
	De procédé					
Obtenus	De produit					
	De procédé					

31. La brevetabilité des médicaments en Tunisie depuis 2005, est-elle une incitation à l'innovation pour votre laboratoire ? Oui non

Commentaires :

.....

32. Comment définissez-vous les médicaments génériques²¹⁸ ?

.....

33.a. La production de votre laboratoire est constituée de médicaments :

	Part en %	Evolution depuis 2005
Propres		
<i>Princeps</i>		
<i>Génériques</i>		
Sous licence		
Sous-traitance		

²¹⁷ Brevet local ; PCT ; Européen, ... etc.

²¹⁸ Par cette question nous vérifions que le terme médicament générique désigne la même signification chez les interviewés.

Commentaires

.....

b. Depuis la création du laboratoire, y a-t-il eu un changement marquant de l'évolution de cette répartition ? Oui en non

Si oui,

pourquoi :

c. La brevetabilité des médicaments joue-t-elle un rôle dans cette évolution ?

Oui Pourquoi :

Non Pourquoi :

34. Génériques ou Licences ?

a. Avez-vous conclu des contrats de licences sur des médicaments avant 2005 ?

Oui Non

b. Pourquoi ne les avez-vous pas fabriqués en génériques ?.....

35. Analyse de la production des génériques :

Génériques :	Génériques de principes brevetés à l'étranger mais non brevetés en Tunisie	Génériques de principes dont le brevet a expiré
Part dans le total de la production des génériques		
Exemples		
Date de mise sur le marché		
Moyen d'obtention de la formule chimique du médicament		

36. Explication du choix des champs de production

Types de médicaments	Avantages de coûts	Avantages réglementaires	Avantages technologiques	
			Accès aux technologies	Accumulation des connaissances et construction des compétences

Propres					
Sous licence	Principes nouveaux				
	Principes existants mais nouvellement brevetés en Tunisie				
Génériques	De principes non brevetés en Tunisie				
	De principes dont le brevet a expiré				
Sous-traitance					

V- EFFICACITE DE LA POLITIQUE INDUSTRIELLE ET DE L'INNOVATION EN TUNISIE

V.1- INTERACTIONS ENTRE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LES UNIVERSITES

37. Avez-vous appliqué le Programme de Mise à Niveau (PMN) ? Oui Non

Si oui,

a. Depuis quand ?

b. Pourquoi ?

.....

c. L'application du PMN a-t-elle amélioré vos résultats ?

Non

Oui : sur quels plans ?

1. Modernisation des équipements de production

2. Amélioration de l'organisation du laboratoire

3. Accès aux aides financières

4. Meilleur positionnement sur le marché

38. L'Etat vous accorde-t-il des avantages spécifiques par rapport aux autres industries ?

Oui

Non

Si oui,

a. financiers

fiscaux

Autres

.....

b. Sur quels types de produits ?

.....

39. Avez-vous besoin de ressources informationnelles auprès des organismes publics pour l'avancement de votre activité de R&D et de production ? Oui
 Non

Si oui,

a. quels types de données ?

Des données sur les brevets internationaux de médicaments (expiration, dépôt, ...)

La facilitation de la mise en contact avec des laboratoires étrangers :

Autres :

b. Auprès de quels organismes ?

40. Existe-t-il des entraves d'accessibilité à ces ressources ?

Non

Oui, types d'entraves :

41. Existe-t-il des interactions entre votre laboratoire et des institutions universitaires (facultés, unités de recherche, ...) en Tunisie ? Oui

Non

a- Sous quelle forme ?

b- Quel(s) avantage(s) pour votre laboratoire en termes de recherche et d'innovation ?

42. Avez-vous participé aux programmes d'échange organisés par le MESRST (ministère de l'enseignement supérieur de la recherche scientifique et de la technologie de Tunisie) ?

Oui (objet de la participation et résultats :))

Non (pourquoi ?))

V.2- INTERACTIONS ENTRE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LES UNIVERSITES

43. La réglementation de l'industrie pharmaceutique en Tunisie est :

Souple / Sur quel(s) plan(s) ?

Rigide / Sur quel(s) plan(s) ?

44. La brevetabilité des médicaments en Tunisie est-elle une incitation à l'innovation pour votre laboratoire ?

Oui

Non

VI- PERSPECTIVES D'INNOVATION ET DE CROISSANCE

VI.1- PERSPECTIVES D'INNOVATION ET DE DEVELOPPEMENT DU LABORATOIRE

45. Quelles stratégies de développement votre laboratoire compte-t-il adopter ?

- Par l'innovation (amélioration et modification de médicaments existants sur le marché)
- Par la conclusion de partenariats de *R&D* avec des laboratoires étrangers
- Par l'accroissement de la production de « *génériques plus* »
- Par l'accroissement de la production de génériques propres
- Par l'accroissement de la production de génériques autorisés (génériques sous licence)
- Par la négociation de *nouveaux* contrats de licences
- Par la promotion de l'exportation (vers quels pays ?)
- Autres

VI.1- FORCES ET FAIBLESSES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE TUNISIENNE ET RECOMMANDATIONS

46. Comment jugez-vous la situation actuelle de l'industrie pharmaceutique en Tunisie ?

47. Quels sont les facteurs qui incitent votre laboratoire à innover ?

- Se différencier des concurrents et bénéficier d'une avance technologique
- Décrocher un brevet (un monopole temporaire sur le produit)
- Garantir un retour sur l'investissement satisfaisant
- Une taille du marché importante garantissant les débouchés
- Autre :

a. Quels sont les atouts de l'industrie pharmaceutiques tunisienne (de votre laboratoire) en matière d'innovation ?

b. Quelles sont les lacunes qui entravent l'innovation pharmaceutique en Tunisie (dans votre laboratoire) ?

48. Quelles sont vos recommandations pour le « décollage » de l'activité d'innovation pharmaceutique en Tunisie ?

a. A l'échelle de votre laboratoire :

b. A l'échelle de l'industrie pharmaceutique tunisienne :

**MADAME, MONSIEUR, JE VOUS REMERCIE BIEN DE VOTRE
COLLABORATION**

Annexe -4.8-

Répartition géographique des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie



Source : auteure

ANNEXE -5.9-

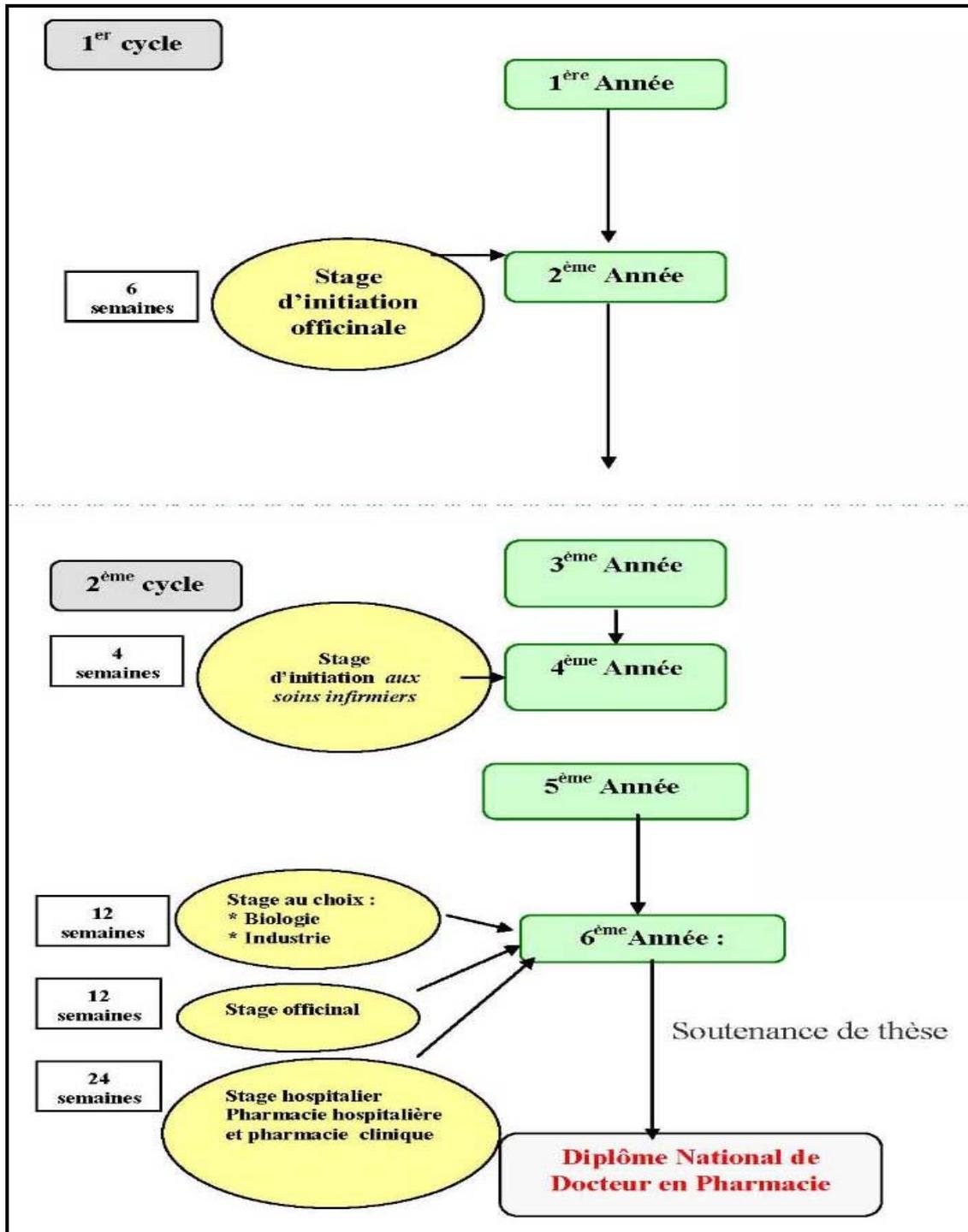
Répartition des laboratoires pharmaceutiques enquêtés selon leur indice de l'innovation²¹⁹

Non-innovation-oriented		Innovation-oriented			
Survivants	Producteurs de médicaments standardisés	Faiblement innovants	Moyennement innovants	Catching up / suiveurs	Leader d'innovation
[0 ; 5,75[[5,75 ; 8,875[[8,875 ; 11,5[[11,5 ; 14,125[[14,125 ; 17,25[[17,25 ; 23]
**	**	**	**	**	**
	**	**	**		**
	**	**	**		
	**	**	**		
	**				
	**				
	**				
	**				
	**				
	**				

²¹⁹ Pour des raisons de confidentialité, les données de ce tableau sont masquées sur cette version de la thèse.

ANNEXE -6.10-

Cursus des études pharmaceutiques en Tunisie



Source : Faculté de Pharmacie de Monastir (2010)

