



HAL
open science

Systeme d'innovation en stimulation cerebrale profonde

Ana Aranzazu, Maurice Cassier

► **To cite this version:**

Ana Aranzazu, Maurice Cassier. Systeme d'innovation en stimulation cerebrale profonde. La stimulation cerebrale profonde. De l'innovation au soin, Editions Hermann, p 81-104, 2019, 9791037000958. halshs-03975550

HAL Id: halshs-03975550

<https://shs.hal.science/halshs-03975550>

Submitted on 6 Feb 2023

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 destinee au depot et a la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publies ou non, emanant des etablissements d'enseignement et de recherche francais ou etrangers, des laboratoires publics ou privs.

Systeme d'innovation en stimulation cerebrale profonde

Ana Aranzazu et Maurice Cassier

La stimulation cerebrale profonde (SCP) represente aujourd'hui un marche annuel d'environ 700 millions de dollars et elle a ete implantee a plus de 150 000 patients, principalement pour le traitement de la maladie de Parkinson. Les premiers dispositifs de cette technologie ont ete developpes des les annees 1960 et 1970, mais la croissance de l'industrie et du marche de la SCP ne date que de la fin des annees 1990. Le tournant s'opere lorsque Medtronic, une grande firme etatsunienne specialisee dans la stimulation cardiaque, commercialise en Europe et aux Etats-Unis une technologie codeveloppee avec le clinicien-chercheur francais Alim-Louis Benabid, titulaire avec l'INSERM des premiers brevets. Dix annees auront ete necessaires depuis les premieres publications de Benabid sur la SCP en 1987. Entre-temps, la regulation de la mise sur le marche s'etait renforcee aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) exigeant a partir de 1989 des preuves d'innocuite et d'efficacite clinique.

La SCP represente aujourd'hui un marche medical destine aux patients et un marche des technologies entre les acteurs de l'innovation, a l'instar des autres industries de sante, de biotechnologies et de biopharmacie. Si les projections tablent sur une expansion de ce marche, la SCP concerne pour l'instant essentiellement la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel, la dystonie, les troubles obsessionnels compulsifs et l'epilepsie. D'autres applications psychiatriques sont en attente. Sur le plan technologique, pendant des annees, les dispositifs qui ont obtenu des autorisations de commercialisation n'offraient que des innovations marginales ou meme esthetiques (*redesigning*). La priorite est desormais donnee a l'exploration des nouvelles indications et a l'identification des nouvelles cibles cerebrales. L'espace de la neuromodulation s'est par ailleurs reconfigure au cours des dernieres annees grace a la multiplication d'acteurs qui ont accelere l'innovation. Ces inventions portent sur des techniques variees : chirurgie de precision (robots chirurgicaux, atlas du cerveau, biomarqueurs, composants compatibles avec l'IRM) ; stimulation « sur mesure » (stimulation directionnelle et stimulation adaptative ou en boucle fermee) ; dispositifs plus performants (batteries rechargeables) ; sequences et modeles de programmation avances (algorithmes) ; suivi et soins a distance (telemedecine). Les solutions les plus prometteuses – la stimulation directionnelle et la stimulation en boucle fermee – sont encore en cours de validation clinique (Ramirez-Zamora *et al.* 2017).

Les industriels jouent un role important dans la recherche-developpement (R&D) et financent les essais cliniques des produits de SCP en vue de leur mise sur le marche. Pour cela, ils nouent des alliances avec les cliniciens-chercheurs et avec les hopitaux charges de recruter les patients et detenant le savoir-faire pour implanter les technologies. Les cliniciens qui developpent une recherche independante de l'industrie sont confrontes au cout eleve des essais cliniques en fonction du prix des dispositifs (qu'ils achètent alors sur les fonds hospitaliers, a la difference des partenariats avec l'industrie dans lesquels l'industriel apporte le materiel). Ils doivent egalement assumer le cout de la prise en charge des patients pendant toutes les etapes de la therapie, si celle-ci n'est pas remboursee par des assurances medicales. La recherche independante doit aussi faire face a l'absence de ressources pour assumer les contraintes administratives et financieres du processus d'homologation des dispositifs medicaux (Gunduz *et al.* 2015 : 476)¹.

Cette contribution propose d'etudier la singularite du systeme d'innovation en SCP. Celui-ci repose sur l'implication primordiale des cliniciens-chercheurs, particulierement des neurochirurgiens et des neurologues, dans l'invention et le developpement de ces

¹ Traduit de l'anglais par nos soins, comme pour les citations suivantes.

techniques, en collaboration étroite avec les ingénieurs biomédicaux et les industriels. L'histoire de l'étape initiale de cette collaboration a été documentée par les récits des cliniciens et des industriels et par les sciences sociales². En revanche, la transformation du système d'innovation, sa géographie et les modalités de son extension à partir de l'arrivée des nouveaux acteurs participant à la recherche-développement (R&D) n'ont pas encore fait l'objet de restitutions internalistes ni de travaux en sciences sociales. La présente étude voudrait combler ce vide, ou tout au moins commencer à lever le voile. Les difficultés méthodologiques ont, en effet, été importantes pour réunir les données à partir de sources éparses et difficiles à recouper, dans un écosystème récent. Le suivi longitudinal d'une innovation est ardu quand les parties prenantes sont nombreuses, variées et qu'elles se transforment au gré des achats, fusions, scissions ou disparitions. Notre travail s'appuie sur différentes sources : des entretiens avec des cliniciens et avec un représentant de l'industrie, la littérature scientifique, les histoires internalistes (médecins et industriels), les brevets des dispositifs de SCP, et les informations obtenues des sites web des industriels et des start-up dans le domaine de la neuromodulation. À partir des éléments collectés, trois modèles – ou trajectoires – d'innovation ont été mis au jour : l'innovation centralisée avec l'émergence du monopole de Medtronic ; l'innovation distribuée *via* l'émergence du modèle des start-up en Amérique du Nord et en Europe ; la globalisation de l'innovation à l'échelle de la planète avec l'arrivée de nouveaux centres de production en Chine.

I. L'INNOVATION CENTRALISEE : L'EMERGENCE DU MONOPOLE DE MEDTRONIC

1 Benabid et Medtronic : coopérer, capter les innovations, dominer le marché
En 1987 et 1991, deux articles signés par le neurochirurgien Alim-Louis Benabid, le neurologue Pierre Pollack et leurs collègues de l'hôpital universitaire de Grenoble marquent la naissance de la SCP comme thérapie pour le traitement du tremblement essentiel et des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson résistants aux médicaments. La reproductibilité de l'effet inhibiteur de la stimulation à haute fréquence sur les tremblements constitue la base de cette nouvelle ère de la SCP (Benabid *et al.* 1987 ; 1991). Les expériences de Benabid et d'autres pionniers dans ce domaine ont profité de la disponibilité des dispositifs (stimulateur et électrodes) utilisés pour le traitement de la douleur chronique. À ce sujet, Benabid affirme : « Le passage de l'idée au geste était aisé car le matériel existait et était validé, et la technique disponible notamment à Grenoble, où nous utilisons la stimulation thalamique dans le noyau VPL, à basse fréquence, pour le traitement de certaines douleurs de désafférentation » (Benabid 2004 : 17). Ce matériel était fabriqué par Medtronic, une société étatsunienne fondée en 1949 à Minneapolis. Initialement spécialisée dans la réparation du matériel médical, Medtronic est devenue, grâce à la commercialisation du *pacemaker* cardiaque, un des plus importants fabricants de dispositifs médicaux. Deux autres sociétés américaines, Avery et Neuromed, fabriquaient également des dispositifs de SCP pour la douleur chronique.

Cette technologie a été précédée par les dispositifs qui ont circulé au cours des années 1950 et 1960, utilisés pour la stimulation de plusieurs structures cérébrales et pour le traitement de diverses pathologies³. Ne faisant pas l'objet d'une régulation stricte, les premières expériences de neurostimulation ont employé des dispositifs artisanaux, construits par les cliniciens en collaboration avec des ingénieurs (Coffey, 2008). À partir de 1970, le développement industriel de la première génération des dispositifs de SCP

² Sur la pluralité d'intérêts impliqués dans le développement et la stabilisation de la technologie de SCP, consulter : Gardner 2013.

³ Sur l'histoire de la stimulation cérébrale avant Benabid, voir : Hariz 2010 et la contribution de J.-C. Dupont dans cet ouvrage.

résulte de la collaboration entre cliniciens et industriels, ainsi que de l'adaptation de la technologie de la stimulation cardiaque aux exigences particulières de la neuromodulation. Les premiers systèmes de stimulation cérébrale n'étaient pas complètement implantables. Les électrodes étaient reliées à une source externe (un récepteur radio alimenté par un transmetteur) et opéraient par radiofréquences. En 1976, Medtronic a ouvert une division de neurologie pour développer davantage les dispositifs de neuromodulation. Au cours des années 1980, l'utilisation des piles de lithium, conçues initialement pour le *pacemaker* cardiaque, a permis la fabrication des stimulateurs intégralement implantables (Sarem-Aslani et Mullett 2011).

En 1977, l'agence de régulation des produits de santé étatsunienne, la FDA, a invité les trois fabricants des systèmes de neuromodulation à conduire des essais cliniques pour valider leur innocuité et leur efficacité. Medtronic et Neuromed ont décliné la demande de la FDA car le marché limité de ces dispositifs ne justifiait pas les efforts d'une telle démarche. Seule Avery a répondu à l'appel de la FDA, mais comme la société a été vendue, les systèmes de SCP pour la douleur n'ont pas été finalement approuvés (Gildenberg 2005). Medtronic a néanmoins continué à développer les dispositifs de neuromodulation. En 1989, la FDA a de nouveau exigé des industriels la validation clinique des systèmes de SCP. Medtronic a alors coordonné deux essais cliniques multicentriques en collaboration avec des cliniciens pour évaluer deux électrodes pour le traitement de la douleur chronique (à cette date, la douleur chronique était l'indication la plus répandue de cette thérapeutique) avant de décider de les arrêter et de ne pas poursuivre la demande d'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, l'utilisation de la SCP pour la douleur n'a pas été agréée aux États-Unis. Ce sont ces mêmes dispositifs qui ont ensuite été approuvés en 1997 pour le traitement des troubles moteurs (Coffey 2001).

La technologie de SCP pour le traitement du tremblement essentiel et du Parkinson a été codéveloppée par Benabid et Medtronic. Benabid note au sujet de cette collaboration : « À partir de notre découverte des effets de la stimulation cérébrale à haute fréquence, nous avons donc mis au point avec Medtronic des stimulateurs fonctionnant en continu » (Benabid 2017 : 19). Medtronic précise le but de la coopération : « Benabid a collaboré avec Medtronic au développement de la SCP pour le traitement de patients présentant des tremblements graves et intractables qui ont abouti à un essai clinique multicentrique et à l'approbation réglementaire de la thérapie » (Sarem-Aslani et Mullett 2011 : 2). En effet, ce partenariat a permis le développement de plusieurs technologies, systèmes et méthodes pour d'autres indications thérapeutiques, en sus de la réalisation d'essais cliniques réglementaires pour les troubles du mouvement. L'analyse des brevets sur des dispositifs de SCP montre l'étendue de cette collaboration.

2 Les brevets de Benabid et Medtronic : le rôle des cliniciens et des ingénieurs

Les trajectoires d'innovation du *pacemaker* cardiaque et d'autres dispositifs médicaux ont suivi des parcours similaires. Dans les deux cas, la coopération initiale entre cliniciens et industriels pour le développement des dispositifs a été suivie par des améliorations introduites par des ingénieurs travaillant pour l'industrie (Jeffrey et Parsonnet 1998). Le parcours d'innovation en SCP ne s'éloigne pas de cette formule. Les inventions découlant de la collaboration entre Benabid et Medtronic ont été prolongées par les innovations apportées par les ingénieurs de Medtronic. Deux brevets sur des méthodes et des systèmes pour traiter l'épilepsie, dont Benabid est l'inventeur, témoignent de sa collaboration avec Medtronic⁴. Une série d'autres brevets octroyés à Medtronic protège les inventions de ses

⁴ Voir les brevets : Benabid A. L. et Marescaux C., Medtronic, *Method of controlling epilepsy by brain stimulation*, 1998, U.S. Patent 5,800,474. Benabid A. L., Medtronic, *Method of controlling epilepsy by brain stimulation*, 1998, U.S. Patent 5,752,979.

ingénieurs, mais leur lecture montre comment l'autorité scientifique du neurologue est utilisée pour justifier l'introduction des améliorations techniques et pour le développement d'autres indications thérapeutiques⁵. En outre, l'intérêt renouvelé pour la SCP, suscité par les expériences de Benabid et d'autres pionniers, a accru la demande et a motivé la R&D sur des dispositifs plus performants. Un brevet sur des électrodes justifie ainsi l'intérêt de cette invention :

La stimulation cérébrale profonde a été utilisée dans la prise en charge de la douleur chronique intractable d'origine neuropathique et/ou nociceptive. En outre, la stimulation cérébrale est très importante pour le traitement des troubles du mouvement. Cependant, il existe maintenant une demande pour des électrodes plus aptes à stimuler exclusivement des petites cibles neurologiques sélectionnées sans endommager les tissus cérébraux impliqués⁶.

Cependant, les initiatives prises par Benabid ne se limitent pas à la collaboration avec Medtronic. L'implication de Benabid et d'autres cliniciens dans le développement de la technologie en neuromodulation est lisible dans le dépôt de nombreux brevets ainsi que dans la création de plusieurs sociétés de recherche. Alim-Louis Benabid a d'ailleurs reçu en 2016 le prix d'inventeur de l'année attribué par l'Office européen des Brevets dans la catégorie « recherche » pour ses inventions en SCP. Benabid a créé et préside une start-up, Clinattec, fondée en collaboration avec le CHU de Grenoble et le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). Le but affiché de Clinattec est de raccourcir la période séparant la recherche du moment où les innovations sont disponibles pour les patients. L'expérience acquise dans la SCP y est par exemple appliquée au développement d'une nouvelle thérapeutique pour la maladie de Parkinson basée sur un dispositif implantable d'illumination intracrânienne (proche infrarouge) à action neuroprotectrice. Les essais cliniques pour évaluer cette thérapie n'ont pas encore débuté (Torres *et al.* 2017).

3 Hôpital-industrie et construction du marché

Le partenariat entre les cliniciens-chercheurs affectés à des hôpitaux et Medtronic a permis la réalisation des essais cliniques exigés par les autorités de régulation pour la mise sur le marché des dispositifs de SCP pour les tremblements essentiel et parkinsonien⁷. Cette collaboration a abouti à l'organisation de deux essais cliniques multicentriques et à l'approbation de la thérapie.

En 1997, le premier essai clinique parrainé par Medtronic a conduit à l'homologation du système Activa[®] Tremor Control pour la suppression du tremblement essentiel et du tremblement parkinsonien. Cette étude, d'une durée de cinq ans, s'est appuyée sur la participation des cliniciens travaillant aux États-Unis et en Europe (y compris le groupe de Grenoble dirigé par Benabid)⁸. Activa[®] a été approuvé seulement pour la stimulation thalamique unilatérale, car la FDA a considéré que les données des essais cliniques étaient insuffisantes pour valider la stimulation bilatérale. Ce dispositif est commercialisé en Europe, au Canada et en Australie depuis 1995. En 2002, un deuxième essai clinique multicentrique, également sponsorisé par Medtronic, a apporté les preuves nécessaires pour l'homologation du système Activa[®] Tremor Control pour la stimulation bilatérale du pallidum interne et du noyau sous-thalamique visant la réduction des symptômes de la maladie de Parkinson. Dix-huit centres, situés en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), en Europe (notamment Benabid et ses collègues) et en Australie ont contribué à

⁵ Voir par exemple les brevets : Rise M., Medtronic, *Method of treating schizophrenia by brain stimulation and drug infusion*, 1998, U.S. Patent 5,975,085. Ward S. et Rise M., Medtronic, *Techniques for treating epilepsy by brain stimulation and drug infusion*, 1998, U.S. Patent 5,713,923.

⁶ Extrait du brevet : Gijsbers J., Gielen F. et Knuth H., Medtronic, *High resolution brain stimulation lead and method of use*, 1998, US Patent 5,843,148.

⁷ La FDA est l'agence de régulation pour les États-Unis, mais sa compétence ne s'étend pas au-delà. Pour un aperçu du système européen de certification, voir la contribution de P.-A. Adèle dans cet ouvrage.

⁸ <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/97/transcript/3273t1.pdf> (consulté le 26/09/2018).

cette étude, menée sur quatre ans (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group *et al.*, 2001). Ce dispositif avait été mis en circulation en Europe, au Canada et en Australie dès 1998.

En 2003, Medtronic a mis sur le marché des dispositifs de SCP pour le traitement de la dystonie, grâce à l'obtention d'une HDE (*Humanitarian Device Exemption*)⁹. Une autre HDE a permis en 2009 de commercialiser les dispositifs pour le traitement des symptômes du trouble obsessionnel compulsif. Les stimulateurs pour cette indication ont aussi été certifiés dans l'Union européenne. En 2010, les dispositifs pour traiter l'épilepsie réfractaire aux médicaments ont été certifiés en Europe et ont reçu l'autorisation de commercialisation au Canada et en Australie, mais cette indication n'est pas encore reconnue aux États-Unis.

On le voit, la collaboration entre les cliniciens-chercheurs et Medtronic a ouvert un nouveau champ thérapeutique et un nouveau marché. Medtronic est alors devenu le seul industriel à commercialiser des produits de SCP autorisés sur le marché. Cette exclusivité a été maintenue pendant plus de dix ans. Le premier concurrent n'est en effet arrivé qu'en 2009 sur le marché européen, au Canada et en Australie, et seulement en 2015 aux États-Unis.

4 L'arrivée de nouvelles multinationales : St. Jude Medical (Abbott) et Boston Scientific
Le monopole de Medtronic est aujourd'hui disputé par l'arrivée de nouveaux acteurs participant à la R&D des dispositifs de SCP, qu'il s'agisse de multinationales ou de nombreuses start-up émergentes voulant prendre une part de ce marché. Cependant, en raison des barrières mises à l'entrée du marché des dispositifs médicaux (financement de la R&D, coûts élevés des essais cliniques et complexité des procédures réglementaires), seules les entreprises de grande envergure du secteur sont en mesure de développer, fabriquer et commercialiser des systèmes de SCP. Dès lors, le marché mondial de ces dispositifs se partage actuellement entre trois entreprises multinationales, toutes les trois originaires des États-Unis. Même si Medtronic continue à en détenir la plus grande part, deux autres importantes sociétés, actives dans la commercialisation des *pacemakers* cardiaques et d'autres dispositifs médicaux, ont fait irruption. Les deux nouveaux concurrents sont Abbott et Boston Scientific Neuromodulation, qui ont acheté des start-up travaillant dans le domaine de la neuromodulation pour se lancer dans la R&D sur les dispositifs de SCP.

St. Jude Medical (créée dans le Minnesota en 1976, acquise par Abbott en 2017) commercialise des produits de SCP en Europe depuis 2009, et aux États-Unis à partir de 2015. En 2005, St. Jude Medical a acquis Advanced Neuromodulation Systems (Minnesota, 1998). Au début des années 1990, cette société avait conçu (sous le nom de Quest Medical) un générateur d'impulsions implantable (GIP) pour la stimulation de la moelle épinière pour la douleur chronique et avait travaillé dans la R&D d'un GIP pour SCP appliqué au traitement du tremblement essentiel et à la maladie de Parkinson. St. Jude/Abbott est aussi propriétaire du portefeuille de propriété intellectuelle en neuromodulation de Northstar Neuroscience (Seattle, 1999, acquise en 2009). En France, les dispositifs de St. Jude/Abbott ne sont remboursés par l'Assurance maladie que pour la maladie de Parkinson.

Boston Scientific Neuromodulation (Massachusetts, 1979) a, quant à elle, fait son entrée sur le marché de la SCP en Europe en 2012, et seulement à la fin de 2017 aux États-Unis pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson. En 2004, Boston Scientific est devenue propriétaire d'Advanced Bionic Corporation (Californie, 1993), fondée pour

⁹ La HDE est une procédure de régulation de la FDA qui permet de faciliter et d'accélérer l'accès à un dispositif médical qui ne concerne qu'une population réduite de malades (moins de 8 000 personnes par an aux États-Unis).

développer des implants cochléaires et un système de SCP multicanal pour la maladie de Parkinson. En 2011, Boston Scientific a acquis Intellect Medical (Boston, 2005) créée par le Weill Cornell Medical College et la Cleveland Clinic, deux centres médicaux universitaires étatsuniens. Intellect Medical a développé le système de programmation GUIDE™, pour le positionnement plus précis des électrodes.

II. L'INNOVATION DISTRIBUEE : LE MODELE DES START-UP EN AMERIQUE DU NORD ET EN EUROPE

1 La palette des start-up : proposition de typologie

Nous avons étudié le processus de coopération entre Medtronic et Alim-Louis Benabid, qui a abouti aux technologies aujourd'hui les plus distribuées dans le monde. Toutefois, le système d'innovation ne se limite pas à des coopérations bilatérales entre grands industriels et institutions biomédicales publiques. Il est beaucoup plus foisonnant et plus ouvert. Depuis deux décennies, de nombreuses start-up ont été créées, tantôt par des institutions scientifiques (universités, École Polytechnique de Lausanne, etc.), tantôt par de grandes firmes de l'électronique (Sapiens, essaimée de Philips aux Pays-Bas) ou de l'industrie des dispositifs médicaux. Ces start-up déposent de nombreux brevets, sont dans la course pour obtenir une part de ce marché en offrant des améliorations de la technique, tant pour les indications déjà approuvées (notamment pour le Parkinson) que pour la mise au point des dispositifs pour de nouvelles indications. Elles sont aussi candidates à des rachats, alliances ou fusions. L'étude de ces sociétés s'avère nécessaire pour comprendre cet espace pluriel et ouvert de l'innovation en neuromodulation et plus particulièrement les différentes modalités de la traduction de la recherche clinique en produits de santé en SCP.

À partir de sources variées, parfois difficiles à exploiter et recouper, onze sociétés travaillant dans le domaine de la R&D sur les dispositifs de SCP ont été identifiées. Elles seront présentées en fonction de plusieurs critères : leur origine (si elles résultent des actions des cliniciens ou des ingénieurs et des entrepreneurs), leur but (des technologies innovantes ou des nouvelles indications), leur localisation géographique, les partenariats et les alliances qu'elles ont constitués ou dont elles sont nées, et l'état d'avancement de leurs produits (leur prochaine arrivée sur le marché). En sus de cette proposition de typologie, nous évoquerons aussi le type de financement utilisé pour le fonctionnement de ces sociétés et les enjeux de la propriété intellectuelle.

Typologie des start-up

<p>Origine Ingénieurs biomédicaux/entrepreneurs/ fabricants des dispositifs médicaux</p> <p>Cliniciens/centres de recherche clinique traumatique</p>	<p>ALEVA NEUROTHERAPEUTICS BIONIC ENTERPRISES DEEP BRAIN INNOVATIONS NEURONEXUS TECHNOLOGIES SAPIENS STEERING NEUROMODULATION NEUROSIGMA NEXEON MEDSYSTEMS NUVECTRA</p> <p>ENSPIRE DBS THERAPY FUNCTIONAL NEUROMODULATION NEWRONIKA FUNCTIONAL NEUROMODULATION NEUROSIGMA</p>
<p>Indications médicales (hors Parkinson) Alzheimer, AVC, obésité et stress post- traumatique</p>	<p>ENSPIRE DBS THERAPY</p>

Localisation (hors États-Unis) Suisse, Pays-Bas, Australie et Italie	ALEVA NEUROTHERAPEUTICS SAPIENS STEERING NEUROMODULATION BIONIC ENTERPRISES NEWRONIKA
Partenariat En collaboration Par absorption	ALEVA NEUROTHERAPEUTICS / NUVECTRA SAPIENS STEERING (MEDTRONIC) NEXEON MEDSYSTEMS (SYNAPSIX)
Entrée sur le marché En cours d'obtention du marquage CE ¹⁰	ALEVA NEUROTHERAPEUTICS NEXEON MEDSYSTEMS

1.1 Origine et stratégies de marché des start-up

Quant aux origines des start-up dans le domaine de la SCP, une grande partie a été fondée par des ingénieurs et des chercheurs en biomédecine et par des entrepreneurs spécialisés dans le domaine de la neuromodulation. Ainsi, Bionic Enterprises (East Melbourne, 2011) a été créée pour commercialiser les produits développés par The Bionics Institute, affiliée à l'Université de Melbourne. Aleva Neurotherapeutics (Lausanne, 2008) est une jeune pousse de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne dont la technologie de base est issue d'une thèse doctorale réalisée au Laboratoire de microsystèmes de cette institution. Neuronexus Technologies (Ann Arbor, 2004), créée par des chercheurs de l'Université de Michigan, appartient depuis 2012 au QIG Group, une société travaillant dans le domaine des dispositifs de neuromodulation. D'autres start-up sont issues de stratégie d'essaimage¹¹ des fabricants des dispositifs médicaux. Ainsi, Nuvectra Corporation (Plano, Texas, 2016) est le résultat d'un essaimage du QIG Group, filiale de Greatbatch Inc., une des plus grandes sociétés de fabrication des dispositifs médicaux en sous-traitance. Quant à Nexeon Medsystems (Dallas, 3013), elle est née de la fusion de Nexeon, un fabricant de technologies de stimulation cardiaque avec Nuviant Medical, une start-up opérant dans le domaine de la neuromodulation. De son côté, Neurosigma (Los Angeles, 2008) a été fondée par un entrepreneur expert dans les télécommunications, en collaboration avec le département de neurochirurgie de l'Université de Californie (l'UCLA).

Un groupe minoritaire de ces start-up a été créé par des cliniciens ou par des centres de recherche clinique. C'est le cas de Functional Neuromodulation (Boston, 2010), fondée par le neurochirurgien Andrés Lozano pour soutenir les essais cliniques de SCP pour la maladie d'Alzheimer. Cette société est en partenariat avec Medtronic et Boston Scientific. Deux autres start-up ont été conçues par des cliniciens pour commercialiser leurs inventions ou pour développer des dispositifs basés sur des technologies innovantes : Enspire DBS Therapy (Cleveland, 2011), essaimage de la Cleveland Clinic créée pour commercialiser les indications de SCP développées au Center for Neurological Restoration ; Newronika (Milan, 2008) est un essaimage de la Fondazione IRCCS Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milan et de l'Université de Milan.

L'objectif ou but affiché est assez similaire d'une entreprise à l'autre. La plupart s'intéresse au marché de la SCP pour la maladie de Parkinson qui ne cesse de croître en raison du vieillissement de la population. Aleva a conçu, grâce à son expérience en nanotechnologies, le système directSTIMTM qui fournit une stimulation directionnelle ciblant plus précisément la zone cérébrale à stimuler. Cette technique conçue pour la maladie de Parkinson doit améliorer la réponse thérapeutique en réduisant les risques d'effets secondaires. Deep Brain Innovations veut aussi se positionner sur le marché de la

¹⁰ Conformité avec l'exigence européenne pour la commercialisation des dispositifs médicaux implantables.

¹¹ Terme désignant la création d'une nouvelle institution à partir d'une organisation mère pour développer une technologie spécifique.

SCP pour la maladie de Parkinson avec la technologie TOPS™ qui modifie le rythme et la fréquence des impulsions afin d'augmenter la longévité du dispositif implanté. Nexeon Medsystems développe actuellement, dans le même objectif commercial, le système Synapse™ capable de fournir une stimulation directionnelle et en boucle fermée, utilisant la technologie d'enregistrement du potentiel du champ local. Sapiens Steering Neuromodulation a développé une électrode de stimulation directionnelle pour le traitement de la maladie de Parkinson, et Newronika a été créée pour développer la SCP adaptative (en boucle fermée) appliquée au traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Bionic Enterprises développe un système pour traiter la maladie de Parkinson avancée, mais cette plateforme peut être adaptée à d'autres troubles neurologiques. Neuronexus conçoit, fabrique et commercialise des électrodes pour la recherche clinique en neurosciences conduite sur des modèles animaux. En tant que filiale de Nuvectra, Neuronexus compte utiliser sa plateforme de stimulation pour se lancer dans les systèmes de SCP chez les humains.

Trois start-up œuvrent au développement d'autres indications de la SCP. Enspire DBS Therapy veut accélérer la récupération de la fonction motrice chez les patients hémiparétiques après un AVC, en utilisant la SCP combinée avec la réadaptation physique. Functional Neuromodulation a été créée pour financer les essais cliniques de la SCP pour la maladie d'Alzheimer. Neurosigma s'engage dans l'évolution de trois plateformes de neurostimulation (SCP, stimulation de surface, stimulation du nerf trijumeau). La R&D en SCP vise également l'obésité et le stress post-traumatique.

1.2 Circulation entre les États-Unis et l'Europe

La géographie de cet écosystème de start-up est essentiellement concentrée aux États-Unis et en Europe. Elle connaît toutefois de multiples circulations, alliances et rachats de sociétés. Sur les 11 start-up répertoriées, 7 sont localisées aux États-Unis, 3 en Europe (Pays-Bas, Suisse, Italie) et 1 en Australie.

L'apport des sociétés européennes est très significatif, tant pour leur capacité d'innovation que pour l'importance des alliances établies par des sociétés américaines avec les partenaires européens pour relancer l'innovation. Créée en Suisse et forte de résultats d'essais cliniques prometteurs lui permettant d'envisager une commercialisation prochaine, Aleva Neurotherapeutics a ainsi établi un partenariat de production, d'approvisionnement et de financement avec la société américaine Nuvectra Corporation, filiale de Greatbatch Inc. Grâce à cet accord, les microélectrodes directionnelles d'Aleva seront utilisées en lien avec la plateforme de stimulation de Nuvectra. Ce partenariat garantit aussi la production des dispositifs conçus par Aleva car Greatbatch Inc. est une des plus grandes sociétés au monde dans la fabrication des dispositifs médicaux en sous-traitance¹². Un autre exemple de collaboration transatlantique est offert par l'accord de recherche signé entre deux sociétés, l'une étatsunienne et l'autre néerlandaise. En effet, en 2008, Neuronexus Technologies et Phillips Research se sont entendues pour développer des dispositifs de SCP de nouvelle génération¹³. Ce partenariat visait, entre autres, un problème non résolu à cette date : le développement des systèmes de SCP compatibles avec des IRM. En raison de leur alliance, Neuronexus est devenue un propriétaire minoritaire de Philips Research.

Une des opérations commerciales les plus spectaculaires concerne la société Sapiens Steering Neuromodulation. Créée en 2011 aux Pays-Bas, la start-up est un essaimage de Phillips Electronics ayant développé une électrode de stimulation directionnelle pour le traitement de la maladie de Parkinson, en combinaison avec un logiciel de planification et

¹² https://docs.wixstatic.com/ugd/e98229_5f3f2d1236db4bb29bddfd0781da6c78.pdf (consulté le 26/09/2018).

¹³ <https://neuronexus.com/products/neural-probes/standard-probes/10-company/37-news-a-history> (consulté le 26/09/2018).

de programmation basé sur l'image. Les essais cliniques de l'électrode conçue par Sapiens, conduits en 2013 au département de neurochirurgie du Centre médical académique à Amsterdam, ont montré des résultats préliminaires positifs. Ces résultats ont valorisé Sapiens et ont conduit au rachat de la société, qui a été acquise par Medtronic en 2014 pour 200 millions de dollars. Le processus de rachat a été conduit par l'opérateur financier Gilde Healthcare, qui finançait Sapiens et qui a joué le rôle d'intermédiaire avec Medtronic¹⁴. Après ce rachat, Sapiens, dorénavant connu sous le nom de Bakken Research Center, est devenu un centre de R&D de la division de neuromodulation de Medtronic. Cette fusion laisse prévoir une restructuration des réseaux de coopération scientifiques, dont l'innovation peut être modulée par les intérêts de l'acquéreur, l'ambiance d'innovation d'une industrie ne suivant pas les mêmes critères que celle d'une start-up. Cette acquisition est aussi une manière de cantonner l'innovation afin d'éviter la concurrence. Dans ce cas, le modèle d'innovation suivi ne se caractérise pas par une crise de productivité (à la manière de l'industrie pharmaceutique et de sa difficulté à mettre sur le marché des molécules vraiment innovantes), mais plutôt par une innovation délibérément limitée en fonction des intérêts immédiats du marché.

Le cas de Nexeon Medsystems offre encore une autre configuration. La start-up résulte rien de moins que de la fusion de deux sociétés américaines et de trois entreprises belges. Nexeon avait été fondée en 2005 par un cardiologue motivé pour combler le vide existant dans les thérapies pour les maladies cardiovasculaires. En 2012, Rosellini Scientific, un incubateur de technologies médicales basé au Texas a constitué Nuviant Medical, conçue pour le développement et la fabrication de technologies de SCP en boucle fermée. L'année suivante, Nuviant Medical a créé une filiale en Belgique, Rosellini Scientific Benelux (RSB). Cette dernière a bénéficié de partenariats avec des universités et des sociétés de la région wallonne qui ont facilité ainsi la conception, la fabrication et les tests des systèmes implantables¹⁵. En 2014, Rosellini Scientific a acquis la société belge Synapsix, qui venait elle-même d'acheter en 2012 la société belge 3 Win, propriétaire de la plateforme de SCP Synapse™, et l'a fusionnée avec RSB. En 2015, Nuviant Medical a fusionné avec l'entreprise américaine Nexeon Medsystems et la nouvelle société a conservé le nom de cette dernière. Rosellini Scientific a apporté à cette fusion des projets précliniques et cliniques, ainsi que des participations dans ses sept start-up de technologies médicales. Après la fusion, Nexeon Medsystems a acquis deux sociétés basées en Belgique : RSB et Medi-Line, une entreprise dédiée à la fabrication en sous-traitance des dispositifs médicaux. L'achat de Medi-Line devait assurer la fabrication des produits développés par Nexeon.

Les acquisitions et fusions relatives (notamment l'acquisition de Sapiens par Medtronic) témoignent des efforts réalisés par les industriels pour relancer leur capacité d'innovation. Ceci est particulièrement net pour les entreprises historiques qui font face à l'entrée sur le marché d'autres industriels et à l'émergence des start-up. Les rachats constituent alors aussi une manière de contrer la concurrence en l'absorbant. À la lumière des cas relatés, une question se pose : ces transactions manifestent-elles le retour de l'innovation en Europe ou signent-elles l'appropriation des innovations européennes par les industriels des dispositifs médicaux étatsuniens ?

2 Les types de financements mobilisés : le capital risque

La course pour le marché de la SCP se base sur la capacité d'introduire des vraies innovations dans la technique, mais le retour sur investissement reste potentiel jusqu'à leur

¹⁴ <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&id=1960861> (consulté le 26/09/2018).

¹⁵ <https://www.nexeonmed.com/press/single-post/2016/01/09/nuviant-medical-receives-34m-from-biowin-to-further-advance-closed-loop-neurostimulation-system-for-ehealth-initiative> (consulté le 26/09/2018).

validation clinique. Les start-up étudiées sont à différentes étapes de développement. Certaines en sont encore à finaliser les innovations, quand d'autres initient des essais cliniques et d'autres encore commencent à organiser leurs filières de production et de commercialisation. Seulement deux sociétés sont en cours d'obtention du marquage CE. Pour assurer leurs importants besoins financiers, les start-up du domaine de la neuromodulation ont recours au financement par capital risque et plus particulièrement à des fonds de capital risque spécialisés dans le domaine des dispositifs médicaux.

Le capital risque consiste en une participation directe dans le capital et le gouvernement de l'entreprise. Il vise la revente de la société avec une plus-value maximum, ce qui favorise les stratégies de rachat. Le financement de ces sociétés compte aussi sur les subventions des agences publiques, des fondations philanthropiques et des associations de patients. Ainsi, Sapiens a été soutenue par un consortium financier composé par des fonds de pension, du capital risque, des fonds spécialisés dans le financement des dispositifs médicaux, du Charity (Wellcome Trust), de la Michael J. Fox Foundation et du ministère des affaires économiques néerlandais. Les start-up peuvent être financées également par la vente des licences sur les brevets. Nexeon Medsystems constitue un exemple d'un mode alternatif de financement. Les stratégies de son entrepreneur, Rosellini Scientific, se basent sur un financement non dilutif (sans perte de contrôle pour les actionnaires), si bien que le recours au capital risque est minimisé. Les initiatives de ce groupe sont financées par l'obtention des subventions des *National Health Institute* (NIH) aux États-Unis, par la propriété intellectuelle générée par ses sociétés, par la commercialisation des produits de ses filiales, par la vente des start-up dont l'état de développement de leurs technologies est plus avancé et par des partenariats avec des industriels. Par exemple, GlaxoSmithKline a choisi le système de neurostimulation de Nuviant Medical comme plateforme de recherche pour une exploration des applications cliniques de la bioélectronique¹⁶.

Aleva Neurotherapeutics a été en mesure de faire face, avec beaucoup de succès, aux tours successifs de financement obtenant un montant important (46 millions de dollars) provenant des sociétés de capital risque spécialisées dans les dispositifs médicaux. Son troisième tour de financement, coordonné par son partenaire Greatbatch Inc., a permis de lever des fonds pour achever une étude clinique auprès de 60 patients atteints de la maladie de Parkinson (Pollo *et al.* 2014). En 2017, Forrest Capital a cordonné le quatrième tour de financement, utilisé pour l'obtention du marquage CE. De son côté, Nexeon Medsystems est en cours de finalisation du développement de son système Synapse™. Une ancienne génération de cette technologie avait reçu un marquage CE, mais Nexeon a ajouté des fonctionnalités au système en vue de procéder à un lancement commercial en Europe en 2018. En 2016, Newronica a reçu dans la première ronde de financement par capital risque 1,7 million de dollars par un groupe d'investisseurs afin de poursuivre les essais cliniques et développer la version finale du dispositif implantable et compléter la procédure réglementaire (Arlotti *et al.* 2016)¹⁷.

3 Le rôle des brevets pour les sociétés de capital risque

La valeur de ces start-up se mesure à leur potentiel d'innovation, protégé par les brevets, et non par leur chiffre d'affaires comme dans le cas des industries disposant des produits sur le marché. Une partie des sociétés étudiées se sont individualisées à partir d'universités, de centres de recherche et d'entreprises, pour développer un produit spécifique. Dans

¹⁶ <http://www.fiercemedicaldevices.com/press-releases/nuviant-medical-s-neurostimulation-system-selected-glaxosmithkline-research> (consulté le 26/09/2018).

¹⁷ Dans cette étape préliminaire, les chercheurs voulaient déterminer si la stimulation en boucle fermée pouvait suivre et contrôler les fluctuations des symptômes moteurs et si elle était bien tolérée et sûre (la stimulation a été utilisée pendant 8 heures).

certains cas, les détenteurs des brevets exploitent eux-mêmes leurs inventions ; dans d'autres, ils accordent ou vendent des licences exclusives pour l'exploitation de leurs inventions. Dans certains cas exceptionnels, la propriété intellectuelle est achetée à d'autres entreprises (Nuviant Medical a acheté des brevets à Medtronic ; Nexeon a acquis des droits de propriété intellectuelle à Siemens)¹⁸. La propriété intellectuelle est l'actif le plus important des start-up. Les brevets sont indispensables pour attirer les premiers tours de financement par capital risque, pour introduire les sociétés sur les marchés financiers ou pour revendre la société. Les brevets – qui sont susceptibles d'englober des revendications de méthodes chirurgicales aux États-Unis, sinon en Europe (et dans ce cas, la division d'examen de l'Office Européen des Brevets a annulé deux demandes de brevets émanant d'universités américaines) – jouent le rôle d'outil de transfert et de valorisation des actifs technologiques des start-up.

III. LA GLOBALISATION DE L'INNOVATION A L'ECHELLE DE LA PLANETE : L'IRRUPTION DE LA CHINE

En raison du coût élevé des systèmes de SCP, cette technologie médicale n'était jusque récemment accessible que dans les pays occidentaux. Or, son intérêt thérapeutique est global. En Chine, environ 2,5 millions de personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson (Chen *et al.* 2016). Ce chiffre risque d'augmenter avec le vieillissement de la population. Avant la mise en place d'une production locale des dispositifs de SCP, cette technique y a pourtant été très peu utilisée. Elle a été pratiquée dans ce pays pour la première fois en 1998 chez un patient atteint de la maladie de Parkinson. En 2009, seulement 2 082 patients avaient été implantés. Le coût élevé des dispositifs importés en limitait considérablement l'accès. En l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie du matériel implanté, la chirurgie lésionnelle demeurait la seule option pour un grand nombre de patients (Hu *et al.* 2012). Deux initiatives locales, ayant pour but de briser le monopole étranger (Medtronic) des produits importés, ont alors abouti à mettre au point deux « *pacemakers* cérébraux » chinois à un prix significativement réduit.

1 L'émergence d'acteurs chinois : de l'aérospatiale à la neuromodulation

Le premier dispositif de SCP développé et produit en Chine est issu du transfert de technologie de la recherche aérospatiale à la neuromodulation. En 2002, l'Institut de recherche en ingénierie homme-machine-environnement de l'Université de Tsinghua (Pékin) a entrepris le développement d'un « *pacemaker* cérébral ». L'expérience dans la recherche sur les microsattellites et les vols spatiaux habités fut utilisée pour introduire des innovations dans les dispositifs commercialisés par Medtronic¹⁹. Le premier prototype a été développé trois ans après. La propriété intellectuelle de cette technologie appartient à l'Université de Tsinghua.

La production du dispositif a été confiée à une entreprise localisée à Pékin, Beijing Chi Medical Equipment Products (renommée PINS Medical), créée en 2008²⁰. En 2009, la première chirurgie pour implanter les dispositifs de SCP de PINS a été réalisée à l'hôpital Tiantan chez un patient parkinsonien. Deux ans après, les essais cliniques ont débuté. Cette première initiative de production locale a été renforcée par la mise en place d'un partenariat université-industrie-hôpital destiné à accélérer la R&D et la production des dispositifs de

¹⁸ <https://www.nexeonmed.com/press/iot-to-improve-the-programming-of-implantable-devices> (consulté le 26/09/2018).

¹⁹ <http://www.tsinghua.edu.cn/publish/thunews/9707/20160107/29481452153252737.pdf> (consulté le 26/09/2018).

²⁰ Voir : <http://www.pinsmedical.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=30> (consulté le 26/09/2018).

neuromodulation (Williams 2015). En 2012, l'Université de Tsinghua, PINS et l'hôpital Tiantan se sont réunis pour la création du NELN (National Engineering Laboratory for Neuromodulation Technology). Le laboratoire, placé sous la direction de l'Université de Tsinghua, devait encourager la valorisation de la recherche en réduisant le temps nécessaire pour développer et commercialiser de nouveaux dispositifs. Le directeur du NELN a souligné le bénéfice de la collaboration entre la recherche en bio-ingénierie, l'industrie et la pratique médicale²¹.

En 2009, une autre entreprise a été créée : Suzhou Jingyu Medical Device Co. (Suzhou, province de Jiangsu), connue en Occident sous la dénomination SceneRay. Son objectif était similaire : développer, produire et vendre des dispositifs de SCP et casser le monopole étranger²². Cette deuxième initiative de production locale a bénéficié d'une modalité de régulation conçue par la *China Food and Drug Administration* (CFDA) afin d'accélérer la commercialisation des dispositifs médicaux innovants, le « *Green Channel* ». SceneRay a profité de cette mesure spéciale d'examen qui réduit considérablement le temps d'approbation des dispositifs. En raison des nombreuses demandes, la période d'attente avant l'examen d'un dossier est d'environ un an, une procédure trop longue pour de nombreuses sociétés. Par conséquent, le taux de réussite des projets de dispositifs médicaux innovants est très bas. En réduisant le temps, le « *Green Channel* » vise à encourager la R&D, la diffusion et l'application des nouvelles technologies médicales, à condition que celles-ci soient protégées par des brevets et soient développées en Chine²³. SceneRay a par ailleurs reçu également le soutien financier du Bureau de science et de technologie de la municipalité de Suzhou, qui dispose d'un fonds pour encourager le développement des nouveaux médicaments et des dispositifs médicaux.

2 Le potentiel d'expansion des innovations chinoises

En 2013, le premier dispositif de SCP fabriqué en Chine a obtenu le certificat d'enregistrement de l'agence de régulation nationale, la CFDA. Le prix de vente du dispositif est inférieur à celui des dispositifs importés²⁴. PINS souligne que la commercialisation du dispositif produit localement a brisé le monopole détenu par Medtronic, élargissant ainsi l'accès au traitement par SCP des patients souffrant de Parkinson. L'année suivante, la CFDA a accordé la certification à un dispositif de SCP rechargeable²⁵. En 2015, PINS reportait plus de 2 600 implantations avec ses dispositifs, ce qui aurait permis une économie totale de plus de 200 millions de yuans (28, 824 258 millions de dollars). En 2016, le nombre de cas de patients implantés était supérieur à 5 000. À cette date, PINS avait établi une coopération avec plus de 100 centres cliniques dans tout le pays. En octobre de cette même année, PINS a obtenu un marquage CE par The British Standards Institution (BSI), qui permet la commercialisation de ses produits en Europe²⁶. L'expansion internationale prévue par PINS compte également sur les brevets obtenus en Chine et aux États-Unis, et sur l'inscription des essais cliniques pour différentes indications thérapeutiques de la SCP sur le site des NIH clinicaltrials.gov²⁷.

²¹ <http://www.hi-techbeijing.com/news/853.htm> (consulté le 26/09/2018). Voir aussi : <http://www.neuromodulation.cn> (consulté le 26/09/2018).

²² http://www.sipac.gov.cn/english/dthg/2014y/201410/t20141004_297619.htm (consulté le 26/09/2018).

²³ <http://en.biobay.com.cn/main/clientsinfo.asp?ArtID=1337&ArtClassID=7> (consulté le 26/09/2018).

²⁴ La différence entre le prix de Medtronic et des stimulateurs locaux est de plus de 100 000 yuans (14 452 dollars). Pour comparaison, en France, les prix des stimulateurs rechargeables de Medtronic et de Boston est de 21 532,50 euros : « Avis relatif à la baisse des systèmes de stimulation cérébrale profonde visés à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale », *Journal officiel de la République française*, n° 0137, texte n° 64, 13 juin 2017.

²⁵ <http://www.hi-techbeijing.com/news/853.htm> (consulté le 26/09/2018).

²⁶ Voir : <http://www.pinsmedical.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=36> (consulté le 26/09/2018).

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Beijing+Pins+Medical+Co.%2C+Ltd&Search=Search> (consulté le 26/09/2018).

Les dispositifs de SceneRay ont, quant à eux, reçu l'autorisation de commercialisation en Chine en 2015. Depuis cette date, l'entreprise s'emploie à conquérir de nouveaux marchés. Elle attend les autorisations nécessaires pour la commercialisation du *pacemaker* cérébral en Occident, mais se tourne aussi vers d'autres horizons. En 2017, en collaboration avec l'hôpital de l'Université de Sichuan, elle a organisé une formation en neuromodulation pour des médecins pakistanais. Cette formation s'est poursuivie par l'implantation de deux patients à l'hôpital de l'Institut neuro-spinal et médical de Karachi, au Pakistan, effectuée par des médecins chinois utilisant les produits de SceneRay. La société espère que ses stimulateurs pourront prochainement être commercialisés au Pakistan²⁸.

Les pionniers de la SCP ont manifesté des opinions favorables en ce qui concerne la production de cette technologie en Chine. À ce sujet, Benabid affirme : « Je vais tous les ans en Chine, et chaque service que je vois me montre les 500 malades qu'ils ont opérés depuis la dernière fois. Ils vont très vite, et font en plus en excellent travail » (Benabid 2017 : 9). Le neurochirurgien Tipu Aziz (professeur au John Radcliffe Hospital, Oxford) admet que l'émergence de la production des dispositifs de SCP en Chine représente un espoir non seulement pour ce pays, mais aussi pour d'autres pays en raison de leur prix compétitif :

La stimulation cérébrale profonde, malgré tous ses effets miraculeux, reste trop coûteuse pour la majorité de la population mondiale. Les deux principaux producteurs actuels ont des coûts très similaires. Pour cette raison, la lésion unilatérale devient l'option thérapeutique réaliste pour la maladie de Parkinson dans de nombreux pays. Pour un prix de 15 000 \$ US pour des implants bilatéraux, il sera possible de modifier la prise de décision dans de nombreux pays asiatiques. (Aziz *et al.* 2013 : 218)

CONCLUSION

Les éléments rassemblés dans cette étude permettent de pointer plusieurs traits saillants de l'innovation en SCP. Le premier tient au rôle des cliniciens-chercheurs dans le système d'innovation : ils développent de nouvelles technologies, tant pour la SCP que pour les dispositifs d'aide chirurgicale pour implanter les électrodes ; ils sont susceptibles de monter des essais cliniques indépendamment de l'industrie pour tester de nouvelles indications thérapeutiques ; ils sont inventeurs de plusieurs brevets et plusieurs start-up ont essayé des institutions cliniques. Dans ce contexte, l'hôpital et le système de santé ne sont pas seulement des consommateurs de technologies, mais aussi des producteurs d'innovations²⁹.

Le second point fait ressortir le rôle des multinationales du secteur de l'industrie des dispositifs médicaux, largement implantées dans le secteur de la stimulation cardiaque, pour développer et industrialiser les technologies de SCP, en coopération avec les cliniciens et les start-up. Rappelons que Medtronic a un chiffre d'affaires de 22,5 milliards de dollars en 2015 (principalement dans le secteur de la stimulation cardiaque), qu'elle dispose de fortes capacités internes de R&D (8 % de son CA) et d'un réseau étendu de collaborations de recherche avec des hôpitaux et des universités. C'est cette assise financière et scientifique qui lui permet d'exercer une veille technologique active, d'absorber les innovations développées à l'extérieur (les brevets de Benabid), de racheter les start-up les plus prometteuses, de financer des essais cliniques pour étendre les indications médicales. Ce faisant, les trois multinationales actives dans le secteur ont un important pouvoir de contrôle du marché, de sélection des essais cliniques, le cas échéant de mise en sommeil de

²⁸ <http://www.sceneray.com/news/> (consulté le 26/09/2018).

²⁹ Sur le rôle du système de santé dans la production d'innovations, voir : « Avis du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie : Innovations et système de santé », 13 juillet 2016.

certaines techniques : les nouvelles technologies développées par Sapiens aux Pays-Bas tardent à être commercialisées après le rachat de la start-up par Medtronic.

Un troisième secteur s'est montré particulièrement actif depuis une dizaine d'années, c'est celui des start-up essayées de l'industrie électronique et des institutions scientifiques et médicales. Adossées au capital risque, elles ont accumulé des portefeuilles de brevets qui leur permettent de renforcer leur capital, de multiplier des transactions de rachats ou d'alliances. Certaines affichent une stratégie de croissance autonome, financées par des augmentations de capital pour réaliser des essais cliniques et obtenir des marquages CE pour les dispositifs médicaux, tandis que d'autres développent des outils et des indications cliniques destinés à être rachetés par les grandes firmes. Si la productivité de la R&D est favorisée par la pluralité des sources d'innovation, il y a néanmoins des limitations possibles : celle de la mise à l'écart ou du gel d'une technique suite à un rachat ; celle du coût des innovations qui est augmenté par des rachats d'actifs coûteux (200 millions de dollars pour Sapiens). On retrouve des préoccupations comparables dans le secteur de la biopharmacie (Cockburn 2003).

L'irruption de la Chine dans le secteur de la SCP est symptomatique de la croissance de la R&D et des brevets de ce pays depuis le début des années 2000. La géographie de l'innovation de la SCP s'en trouve modifiée, mais pas bouleversée, à l'instar de ce que l'on observe dans la biopharmacie. Dans le secteur singulier de la SCP, la Chine est susceptible de construire un marché régional et des transactions Sud-Sud pour des technologies moins coûteuses.

Bibliographie

- Arlotti M. *et al.*, "An external portable device for adaptive deep brain stimulation (aDBS) clinical research in advanced Parkinson's Disease", *Medical Engineering and Physics*, n° 5, 2016, p. 498-505.
- Aziz T., "Comments" in Liu H. *et al.*, "Subthalamic Deep Brain Stimulation With a New Device in Parkinson's Disease: An Open - Label Trial", *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, vol. 16, n° 3, 2013, p. 212-218.
- Benabid A. L. *et al.*, "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease", *Applied Neurophysiology*, vol. 50, n° 1-6, 1987, p. 344-346.
- Benabid A. L. *et al.*, "Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus", *The Lancet*, vol. 337, n° 8738, 1991, p. 403-406.
- Benabid A. L., « Les vertus thérapeutiques de la stimulation électrique à haute fréquence », *La lettre des neurosciences*, vol. 26, 2004, p. 16-18.
- Benabid A. L., « Les traitements de la maladie de Parkinson », *Les Dîners de l'Institut Diderot*, Paris, 2017.
- Chen S. *et al.*, "The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease", *Translational neurodegeneration*, vol. 5, vol. n° 1, 2016, p. 12.
- Coffey R., "Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review", *Pain Medicine*, vol. 2, n° 3, 2001, p. 183-192.
- Coffey R., "Deep Brain Stimulation Devices: A Brief Technical History and Review", *Artificial Organs*, vol. 33, n° 3, 2008, p. 208-220.
- Cockburn I., "What a brave new industry that has such patents in it!", *Advances in Genetics*, 2003, vol. 50, p. 385-398.
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group *et al.*, "Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease", *The New England Journal of Medicine*, vol. 345, 2001, p. 356-963.
- Gardner J., "A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools", *Social Studies of Science*, vol. 45, n° 5, 2013, p. 707-728.
- Gildenberg P., "Evolution of Neuromodulation", *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 83, 2005, p. 71-79.

Gunduz A. *et al.*, “Proceedings of the second annual deep brain stimulation think tank: What’s in the pipeline”, *International Journal of Neuroscience*, vol. 125, n° 7, 2015, p. 475-485.

Hariz M., Blomstedt P. et Zrinzo L., “Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story”, *Neurosurgical focus*, vol. 29, n° 2, 2010, E1. doi: 10.3171/2010.4.FOCUS10106.

Hu W. *et al.*, “Deep brain stimulation in China: present and future”, *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, vol. 15, n° 3, 2012, p. 251-259.

Jeffrey K. et Parsonnet V., “Cardiac Pacing, 1960–1985. A quarter century of medical and industrial innovation”, *Circulation*, vol. 97, n° 19, 1998, p. 1978-1991.

Pollo C. *et al.*, “Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study”, *Brain*, vol. 137, n° 7, 2014, p. 2015-2026.

Ramirez-Zamora A. *et al.*, “Evolving applications, technological challenges and future opportunities in neuromodulation: Proceedings of the Fifth Annual Deep Brain Stimulation Think Tank”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, n° 734, 2017.

Sarem-Aslani A. et Mullett K., “Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments”, *Frontiers in integrative neuroscience*, 2011, doi: 10.3389/fnint.2011.00046.

Torres N. *et al.*, “Neuroprotective Surgical Strategies in Parkinson’s Disease: Role of Preclinical Data”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, vol. 18, n° 10, p. 2190.

Williams S., “A research boom in China’s municipalities”, *Science*, 11 décembre 2015, doi: [10.1126/science.opms.r1500162](https://doi.org/10.1126/science.opms.r1500162)