Lab.RII

UNIVERSITÉ DU LITTORAL CÔTE D'OPALE
Laboratoire de Recherche sur l'Industrie et l'Innovation

CAHIERS DU LAB.RII
– DOCUMENTS DE TRAVAIL –

N°248 **Février 2012**

BREVETABILITE DES MEDICAMENTS, INNOVATION ET L'AVENIR DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE

Nejla YACOUB

BREVETABILITE DES MEDICAMENTS, INNOVATION ET L'AVENIR DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE

DRUGS PATENTABILITY INNOVATION AND THE FUTURE OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN TUNISIA THEORETICAL STUDY AND EMPIRICAL VALIDATION

Nejla YACOUB

Résumé : La signature en 1994 des accords sur les Aspects de Droits de la Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) dans le cadre des négociations instituant l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), sont le fait le plus marquant de l'évolution de la brevetabilité. La brevetabilité des médicaments, reconnue en vertu des ADPIC dans tous les pays de l'OMC, a soulevé de nombreux débats, en particulier autour de son impact sur l'accessibilité des pays en développement (PED) aux médicaments. Son impact sur l'innovation pharmaceutique dans ces pays, demeure par contre peu exploré. Cette question, qui constitue la problématique de cette recherche, est pourtant d'acuité notamment dans un contexte actuel où nombre de PED, comme la Tunisie, s'attèlent à créer une base technologique et cognitive favorable à l'innovation pharmaceutique. Traiter de cette problématique, requiert d'abord une étude théorique des fondements de la brevetabilité (des médicaments) et de son impact sur l'innovation (pharmaceutique). Ensuite, pour tester empiriquement la validité des conclusions théoriques pour le cas de la Tunisie, nous avons mené une enquête qualitative auprès des 32 laboratoires composant l'industrie pharmaceutique tunisienne. Les résultats empiriques, appuyés par une analyse comparative avec quelques pays, montrent que, en l'état actuel, l'innovation pharmaceutique en Tunisie étant encore embryonnaire et fortement dépendante de l'étranger, la brevetabilité des médicaments se révèle comme une contrainte plutôt qu'une incitation à l'innovation locale. Tandis que, à long terme, l'impact dépendra de la capacité du système sectoriel d'innovation (SSI) tunisien à mettre en place des mécanismes en mesure de créer une dynamique de transferts technologiques et d'innovation, en particulier via la consolidation des interactions systémiques entre ses différents acteurs.

Abstract: The signature in 1994 of the Trade Related Intellectual Property Rights agreements (TRIPS) within the negotiations of the world trade organization (WTO) are the most notable fact of the evolution of patentability. Hence, drugs patentability, recognized within all the member countries of the WTO lifted up several debates in particular as regards the impact on the accessibility of developing countries to essential drugs. The impact of TRIPs on pharmaceutical innovation in developing countries remains, however, less explored. Yet, it is an up-to-date issue, especially in a current context where a growing number of developing countries, such as Tunisia, engage a policy aiming at enhancing their innovation potential in pharmaceuticals. Studying this issue requires first a theoretical analysis of the foundations of patentability and of its impacts on innovation. Then, in order to test the theoretical conclusions empirically, we conduct a survey next to the pharmaceuticals firms in Tunisia. The empirical results show that currently the pharmaceutical innovation in Tunisia is still at early stages of development and strongly relying on foreign technologies; the drugs patentability appears then as a constraint rather than an incentive. Nevertheless, on the long run, the impact will depend on the ability of the sectoral innovation system (SIS) to put into effect mechanisms that could create a dynamic of technology transfers and of innovation, especially through strengthening the systemic interactions between its different actors.

© Laboratoire de Recherche sur l'Industrie et l'Innovation
Université du Littoral Côte d'Opale, février 2012

BREVETABILITE DES MEDICAMENTS, INNOVATION ET L'AVENIR DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE

DRUGS PATENTABILITY INNOVATION AND THE FUTURE OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN TUNISIA THEORETICAL STUDY AND EMPIRICAL VALIDATION

Nejla YACOUB

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 4

1. BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE : FONDEMENTS THEORIQUES 5
1.1. Les défaillances du « *free knowledge market* » comme fondements théoriques de la brevetabilité des médicaments 6
1.1.1. Défaillances du free knowledge market 6
1.1.2. Les brevets : un arrangement institutionnel aux défaillances du marché libre de l'invention pharmaceutique 9
1.2. Brevetabilité des médicaments, transferts de technologie et innovation pharmaceutique 10
1.2.1. Innovation et des transferts de technologies : rôle de la brevetabilité 11
1.2.2. Brevetabilité des médicaments en innovation pharmaceutique : une approche systémique 13

2. ANALYSE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE TUNISIENNE : EMERGENCE D'UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION (SSNI) 17
2.1. L'industrie pharmaceutique tunisienne 17
2.2. Emergence d'un système sectoriel d'innovation tunisien 18

3. BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : ENQUETE EMPIRIQUE 23
3.1. Méthodologie empirique de la recherche 23
3.2. Mesure de l'innovation pharmaceutique en Tunisie et impact de la brevetabilité : résultats de l'enquête 24
3.2.1. Analyse du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie 24
3.2.2. Mesurer l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie : Indice de l'innovation 27

ELEMENTS DE CONCLUSION : EVALUATION DU SSI TUNISIEN, RECOMMANDATIONS ET VOIES FUTURES DE LA RECHERCHE 28

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 30

INTRODUCTION

Le brevet est un droit de propriété intellectuelle (DPI) qui confère à son titulaire un monopole temporaire lui permettant 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} siècle[1], les brevets connaissent des mutations réglementaires profondes. Le fait le plus marquant de leur évolution demeure, en revanche, 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'OMC[2] ». Les produits pharmaceutiques peuvent être appréhendés au sens des « médicaments », définis comme des substances ou combinaison de substances « *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* ».

La brevetabilité des médicaments a soulevé un débat dont l'importance et l'ampleur se justifient par la multiplication des travaux scientifiques traitant de ses impacts sur les économies en développement. Si cette question a été largement étudiée au regard de l'impact sur l'accessibilité des populations à faibles revenus aux traitements, elle demeure, en revanche, nettement peu explorée au regard de l'impact sur l'innovation pharmaceutique dans les PED. Il s'agit pourtant d'une question particulièrement intéressante dans un contexte actuel où les PED, comme la Tunisie s'attèlent à construire une base technologique, cognitive, réglementaire, infrastructurelle favorable à l'innovation dans des secteurs prioritaires, en l'occurrence pharmaceutique[3].

C'est dans ce cadre que la Tunisie s'est engagée depuis le milieu des 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 l'industrie pharmaceutique. La politique industrielle et technologique mise en place à

[1] 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.

[2] Par 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).

[3] Notons que par innovation pharmaceutique, nous entendons 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 (définition adaptée du Manuel d'Oslo, 1993).

cet effet depuis une décennie vise le renforcement des capacités d'innovation endogène (les capacités d'innovation intrinsèques des firmes) et la dynamisation des 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). *Quel rôle la brevetabilité des médicaments a-t-elle dans la réalisation de ces objectifs* ? En d'autres termes, *dans quelle mesure la brevetabilité des médicaments est-elle une incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie* ?

A priori, il est difficile de formuler une réponse systématique ou universelle à cette question. L'innovation est, en effet, un processus complexe qui met en exploitation différents facteurs et est influencé par les interactions imbriquées de nombreux acteurs, de différentes natures et à différentes échelles. En isoler l'impact de la brevetabilité semble donc une question problématique qui a soulevé un débat théorique dont l'élucidation requiert une approche empirique.

L'incitation, l'investissement et les performances de l'innovation dépendent non seulement des capacités intrinsèques de l'innovateur, mais également de l'efficacité du système sectoriel (pharmaceutique) national d'innovation dans lequel il s'inscrit, i.e. de l'ensemble des acteurs institutionnels, universitaires, industriels, publics et privés œuvrant dans la production de technologies nouvelles **(Lundvall, 1985 ; Freeman, 1987)**. D'où l'intérêt de ce travail qui traite de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation pour un cas particulier : celui de l'industrie pharmaceutique tunisienne. Le choix de ce pays comme cas d'étude se justifie par l'expansion notable que connaît l'industrie pharmaceutique tunisienne et par l'intérêt particulier qu'accorde l'Etat tunisien pour la promotion de la recherche et de l'innovation pharmaceutique. Y étudier l'impact de la brevetabilité des médicaments, qui plus est une réforme récente (entré une vigueur en janvier 2006), sur l'innovation pharmaceutique constitue alors une problématique de recherche d'acuité.

Afin de l'explorer, le reste de cette recherche s'articule autour de quatre parties. La première, conceptualise les fondements théoriques de la brevetabilité des médicaments et de son impact sur l'innovation pharmaceutique (2). Ciblant le cas de la Tunisie, la deuxième partie consiste en une analyse descriptive de l'évolution de l'industrie pharmaceutique tunisienne et qui montre l'émergence d'un système sectoriel d'innovation (3). Ces constats descriptifs, conjugués aux conclusions théoriques, permettent de formuler un certain nombre d'hypothèses dont la validité est testée empiriquement dans la troisième partie à travers une enquête qualitative menée auprès des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (4). La synthèse des résultats empiriques et des conclusions théoriques permettent, dans la quatrième parti, de dresser un bilan des forces et faiblesses du système sectoriel d'innovation tunisien et, à la lumière des enseignements tirés des expériences d'autres pays, de proposer quelques recommandations ouvrant des pistes de réflexion sur des recherches futures.

1. BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE : FONDEMENTS THEORIQUES

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 (1.1). 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 (1.2).

1.1. Les défaillances du « *free knowledge market* » comme fondements théoriques de la brevetabilité des médicaments

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.

1.1.1. Défaillances du free knowledge market

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 apparaissent sous une forme matérielle (des médicaments i.e. tangibles), intègrent des éléments immatériels (connaissance et savoir-faire incorporés dans les molécules i.e. intangibles). Par conséquent, l'invention de médicaments consiste en une production de la connaissance.

La détermination de l'allocation optimale des ressources pour l'invention de médicaments est donc tributaire tant des caractéristiques intrinsèques de la connaissance qu'elle incorpore, que de la structure de son marché. Ainsi, dans le cadre d'une situation d'accès libre à la connaissance produite –désignée comme 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 qu'au niveau de l'appropriation de ses outputs i.e. en aval du processus. 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.
Distorsions en amont de l'invention pharmaceutique

Laborieux, long et coûteux, le processus de production de la connaissance est associé à une incertitude et une volatilité importantes en raison desquelles l'information, qui plus est non probabilisable, devient un bien marchand coûteux et fondamental. La technologie et la connaissance ont un coût de production **(Nelson, 1959 ; Arrow, 1962)**. 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, basées sur la science et le savoir telles que l'industrie pharmaceutique, les dépenses de R&D tendent à être élevées. Outre les modélisations théoriques, l'invention pharmaceutique exige des essais cliniques longs et coûteux. L'ensemble des étapes de ce processus s'étend 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**,** coûtant quelques 800 millions de dollars en 2000 **(DiMasi et al., 2003)**, soit une valeur actualisée de 1 milliard de dollars en 2011 **(LEEM, 2006)**.

En outre, le processus de l'innovation -pharmaceutique- est associé à un degré très élevé d'incertitude **(Schumpeter)** et qui 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 (incertitude « *substantive* »), et/ou *ii)* les capacités cognitives limitées des agents contraignant leur rationalité (incertitude « *procédurale* ») **(Dosi et Egidi, 1991, p.150)** et *iii)* l'incertitude « *environnementale* » relative à un contexte industriel mouvant, à des changements technologiques radicaux, à l'évolution du cadre institutionnel et réglementaire, etc. Dans toutes ses formes, l'incertitude est plus importante dans les secteurs *science-based*, intensifs en technologie et en information tels que l'industrie pharmaceutique. 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.

La réussite de ce processus 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)**. Dans un contexte d'incertitude, « *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 accroit 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.

Distorsions en aval de l'invention pharmaceutique : problème d'appropriabilité
Les créations immatérielles (ou biens publics) représentent une forme particulière des configurations des créations matérielles **(Chavanne et Burst, 1998)** dont la spécificité 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.) 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. Etant génératrices d'externalités positives importantes, les inventions pharmaceutiques répondent aux caractéristiques des biens publics et sont ainsi non ou difficilement appropriables.

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

La non-excluabilité de la connaissance : les biens publics ont aussi la caractéristique d'être non-excluables. Par exemple, 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'extérieur[4]. 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* ; il en est de même pour l'information et la connaissance.

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'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.

Défaillances du free knowledge market
Théoriquement, il est dans l'intérêt de toute firme innovante de combiner deux objectifs : s'approprier les bénéfices de la connaissance qu'elle produit et bénéficier des externalités positives générées par les autres firmes. En revanche, 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.
L'équilibre sur un marché concurrentiel prévoit que le prix de chaque bien est égal à son coût marginal de consommation. Si le prix est fixé en dessous de ce niveau, alors les

[4] 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.

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)**. Ainsi, dans le cadre d'un *free-knowledge market*, toute tarification supérieure au coût marginal de consommation (i.e. 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*).

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. 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* ».

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. Elles sont aussi reproductibles à des coûts relativement très faibles **(Grabowski, 2002 ; Coriat, 2008 ; Yacoub, N. et Laperche, 2010)**. Ainsi, alors que le coût de R&D et de mise sur le marché d'un médicament nouveau (princeps) est aux alentours de 1 milliards de dollars, les génériques[5] 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 chers **(Combe et Haug, 2006)**. Dans la théorie économique, il est nécessaire de mettre en place des mécanismes - des arrangements institutionnels **(Arrow, 1962)**, 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).

1.1.2. Les brevets : un arrangement institutionnel aux défaillances du marché libre de l'invention pharmaceutique

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. L'institution d'arrangements institutionnels peut être sous forme d'une intervention *directe* de l'Etat dans l'activité de la R&D –e.g. subventions à la R&D, investissement publics en R&D- **(Gallini et Scotchmer, 2002, Lelarge et Duguet, 2004)** 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, dont le brevet. Le brevet est un droit de propriété industrielle fortement *exclusif* **(Schmidt et Pierre, 1997 ; Chavanne et Burst, 1998)**.

[5] L'**OMC (2006)** 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.

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 : il permet de combiner les objectifs d'appropriabilité des résultats de l'innovation et ceux de leur diffusion dans l'économie.

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 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).** L'octroi d'un « *pouvoir de monopole temporaire* » **(Schumpeter, 1942)** aux inventeurs privés– constitue donc le principal fondement théorique de la brevetabilité des médicaments.

Si le développement notable des inventions pharmaceutiques depuis les années 1940 constitue le principal élément expliquant la brevetabilité des médicaments dans les pays développés, 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.

Les ADPIC sont par contre critiqués par de nombreux économistes **(Coriat, 2002 ; Rémiche, 2002)**, qui soulignent 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 dans la suite, d'abord, dans une approche toujours théorique, ensuite, en les ciblant sur le cas de l'industrie pharmaceutiques tunisienne.

1.2. Brevetabilité des médicaments, transferts de technologie et innovation pharmaceutique

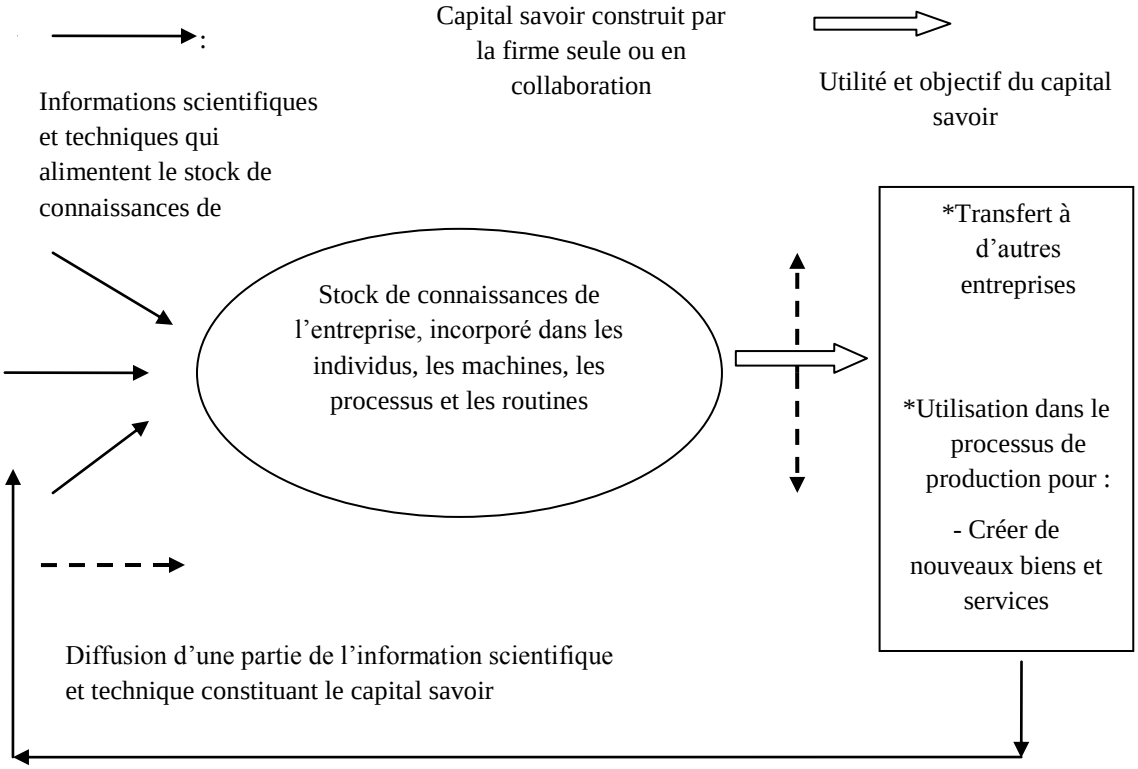
La littérature économique semble apporter des réponses ambivalentes quant à la légitimité de la brevetabilité des médicaments. Ceci se traduit par des relations ambivalentes avec l'innovation pharmaceutique et qui s'expliquent par la diversité des facteurs qui influencent le

déroulement de l'innovation et qui sont tributaires de la qualité et de l'efficacité du système d'innovation.

1.2.1. Innovation et des transferts de technologies : rôle de la brevetabilité

L'analyse de l'impact des brevets sur l'incitation à l'innovation dépend l'« *innovation orientation* » (si l'innovation est visée comme stratégie de développement) et du potentiel d'innovation (les déterminants nécessaires pour innover) des acteurs de l'innovation. Au niveau microéconomique, ces aspects apparaissent dans le capital-savoir des firmes. Au niveau méso et macroéconomique, l'innovation orientation, les potentiels et les performances de l'innovation peuvent être mesurés simultanément à travers l'agrégation de la mesure effectuée à l'échelle de la firme (une industrie ou une économie étant un ensemble de firmes) et l'évaluation du système sectoriel et national d'innovation. Le capital-savoir se définit comme l'ensemble des ressources humaines, matérielles, financières, organisationnelles, informationnelles, etc. internes et externes produites, acquises, systématisées et intégrées par la firme en vue de les exploiter dans le processus de production de la valeur **(Laperche, 2007)** (schéma 1).

Schéma -1- Le capital-savoir



Source : Laperche (2007)

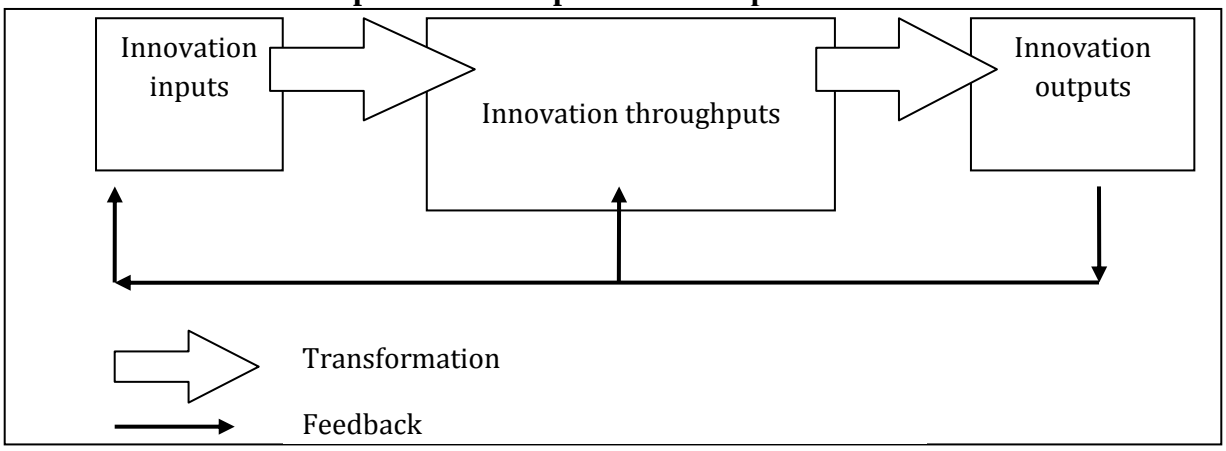
Ainsi, le capital-savoir regroupe l'ensemble d'inputs et de throughputs de l'innovation qui sont produits, acquis, accumulés, exploités et traités par la firme en vue de créer des outputs de l'innovation. L'ensemble de ces indicateurs constitue les déterminants de l'innovation. Les inputs de l'innovation 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 Cloodt, 2003; Vermeulen et al., 2003)**, influencent la portée (majeure, mineure) et la qualité (inventivité et apport scientifique et technique) des outputs de l'innovation**.**

A partir de la littérature économique, s'identifient deux inputs déterminants de l'innovation, à savoir les compétences humaines **(Cohen et Levinthal, 1989 ; Silva, 2009)** et les ressources financières **(Hollensetin, 1996 ; Feeny et Rogers, 2001, Hagedoorn et Cloodt, 2003 ; Carayannis et Province, 2008 ; Park, 2009)**. L'exploration 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 Provance, 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 sont les résultats du processus de la R&D qui concrétise la transformation des inputs en outputs (inventions, connaissance, savoirs, savoir-faire). Ces outputs sont n 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 obtenus (schéma 2).

Schéma 2 Composantes du capital-savoir et processus d'innovation



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).

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* ». Il s'agit par contre de deux stratégies complémentaires. L'acquisition des ressources externes requiert en effet une base technologique et cognitive suffisante pour pouvoir les absorber et les intégrer dans les ressources internes et donc les exploiter dans le processus de production de la valeur.

Les transferts de technologie sont en effet un élément important dans l'accumulation du capital-savoir, d'autant plus 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 dans le processus de l'innovation.

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 : la mobilité du personnel, la libéralisation du commerce extérieur, les licences, l'imitation, l'investissement direct étranger (IDE), les coopérations de R&D. Quel que soit le conduit de transmission, la portée et la profitabilité des transferts de technologie demeurent tributaires des capacités d'absorption **(Cohen et Levinthal, 1989, p.569)** des firmes (pays) d'accueil ; plus elles sont élevées, plus ces transferts sont opportuns et bénéfiques. Les capacités d'absorption se définissent comme la capacité d'une firme d'identifier, d'assimiler et d'exploiter une connaissance externe en vue de l'appliquer pour des fins commerciales. Elle constitue une sorte d'apprentissage et 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)**.

Les transferts de technologies sont ainsi un élément fondamental dans la persistance de l'innovation. Mais ces transferts sont d'autant plus importants que la firme émettrice 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 produite ou acquise. Si de ce point de vue, la brevetabilité semble plutôt comme un vecteur de transferts technologiques et donc une incitation à l'innovation, la littérature économique révèle des résultats ambivalents.

1.2.2. Brevetabilité des médicaments en innovation pharmaceutique : une approche systémique

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. 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* (diffusion) 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).

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 national d'innovation » **(Lundvall, 1985 ; 1992)** et du « système sectoriel d'innovation » **(Breschi et Malerba, 1997 ; Malerba, 2002 ; 2005)**.

La littérature économique montre des impacts mitigés de la brevetabilité sur l'innovation. En effet, certains économistes ont souligné le rôle de la brevetabilité en tant que stimulateur de la R&D **(Schumpeter, 1942 ; Nordhaus, 1969)** dans un marché concurrentiel. Mais, depuis les années 1990, a émergé une nouvelle réflexion selon laquelle la brevetabilité se révèle comme un frein à la propagation d'innovations secondaires dans les secteurs à forte R&D cumulative, tels que l'industrie biotechnologique et l'industrie pharmaceutique. Dans ces secteurs, la brevetabilité peut même engendrer un phénomène de « *tragédie d'anticommuns* » i.e. une situation de sous consommation de la connaissance en raison de droits d'exclusivité multiples. Un pouvoir de monopole excessif induit un coût d'utilisation de l'innovation supérieur aux bénéfices qui en découlent **(Lévêque et Ménière, 2006)**. Toutefois, selon d'autres études, ces effets « secondaires » de la brevetabilité se produisent dans le cadre d'un système de brevet rigide. Par ailleurs, dans le cadre d'un système plus permissif, le brevet est contournable et ne freine pas le développement d'innovations cumulatives. L'efficacité du brevet **(Maskus, 2004)**, et donc sa vocation incitative, sont ainsi nuancées.

La brevetabilité est un vecteur d'innovation si elle est génératrice d'effets indirects positifs (transferts de technologies) en mesure de contrebalancer ses effets directs négatifs (distorsion des prix, contrainte à la diffusion de la connaissance, …). 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 biotechnologiques[6].

Mais, même si l'impact positif de la brevetabilité sur l'innovation endogène est relativisé, sa 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 conséquences positives des pratiques monopolistiques sur l'innovation à long terme en ce sens qu'elles (entre autres la brevetabilité) engendre un effet d'évincement à court terme mais qui est contrebalancé par un effet moteur à long terme. Ceci est d'autant plus réalisable dans le cadre d'un système d'innovation qui met en place les mécanismes requis pour la dynamisation des transferts de technologie et l'encouragement à l'innovation.

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 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, géographiques (nationales et régionales) et sectorielles et technologiques des systèmes d'innovation. 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 **(Breschi et Malerba, 1997)**.

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 efficacité en termes de la définition de la trajectoire, du rythme et de l'efficacité de l'innovation dans une firme, une industrie ou une économie. 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

[6] De même pour le secteur des logiciels **(Gallini, 2002)**.

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. D'une part, la brevetabilité, élément du système d'innovation, 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. 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. 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 cette analyse, 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.

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 et sur la dynamisation des transferts de technologie dans le secteur, notamment en provenance de l'étranger.

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 efficience dynamique qui compense l'inefficience 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 ?* Autant de questions auxquelles notre étude empirique apporterait des réponses éclairantes.

2. ANALYSE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE TUNISIENNE : EMERGENCE D'UN SYSTEME SECTORIEL NATIONAL D'INNOVATION (SSNI)

L'analyse de l'industrie pharmaceutique tunisienne montre une expansion notable qui apparait tant au niveau de la multiplication du nombre de laboratoires pharmaceutiques qu'au niveau de l'augmentation du taux de couverture locale (2.1). Cette expansion s'explique par une politique industrielle axée, depuis le milieu des années 1990 sur la promotion de la production et des exportations pharmaceutiques. L'évolution des instruments de cette politique et la redéfinition de ses objectifs vers la promotion de la recherche et de l'innovation marquent l'émergence d'un système sectoriel national d'innovation (2.2).

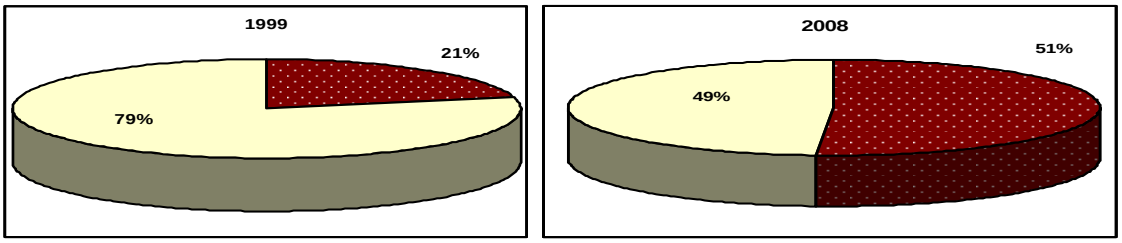
2.1. L'industrie pharmaceutique tunisienne

Jusqu'aux années 1980, le secteur pharmaceutique était monopolisé par l'Etat. Depuis, c'est une politique d'extraversion qu'il a adoptée et qui s'est concrétisée alors par une libéralisation des investissements privés tant nationaux qu'étrangers. L'année 1989 représente un tournant dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique tunisienne, avec l'entrée en production du premier laboratoire privé tunisien ; *Adwya*. C'est donc une industrie relativement jeune, mais notre analyse d'indicateurs clefs montre qu'elle est devenue rapidement attractive aux investisseurs privés nationaux et étrangers et qu'elle présente de fortes potentialités de croissance et de développement.

Avant sa libéralisation, l'industrie pharmaceutique comportait trois unités de production, toutes publiques: la *Siphat* (médicaments humains), *l'Institut Pasteur de Tunisie* (vaccins, sérums, allergènes) et la *Sovetex* (médicaments vétérinaires). Aujourd'hui, on compte 26 laboratoires de médicaments humains et 6 de médicaments vétérinaires. L'attractivité du secteur aux investisseurs étrangers s'est concrétisée par l'implantation de 7 grands laboratoires étrangers de médicaments : *BMS-UPSA*, *Pfizer*, *Pierre-Fabre*, *Sanofi-Aventis*, *Winthrop-Pharma*, *Ceva Interchem* et dernièrement *Bioména* (spécialisée en biotechnologies appliquées à la pharmacie).

La multiplication du nombre de laboratoires a permis d'accroître le taux de couverture des besoins du marché local en médicaments de 7,5% à 47,2% en 1989-2009. Depuis 1989, la production pharmaceutique a évolué à des taux de croissance annuels dépassant 8% et les investissements ont été multipliés par 48, atteignant 240€ millions.
Mais le secteur reste ainsi assez dépendant des importations, tandis que ses exportations demeurent limitées (8% de la production), malgré la qualité incontestable des médicaments et des potentialités de cette industrie dans la production sous-licence et surtout des génériques **(Fuguet et al, 2006)**, qui représentent 51% de la production en 2008, contre 21% en 1999.

Graphique-1- Structure de la Production des Médicaments (1999-2008)



■Génériques ☐Sous-licence

Source: Ministère de la Santé Publique

Ce taux de 51% de production de génériques signifie en même temps que l'industrie pharmaceutique tunisienne demeure très dépendante de l'étranger. L'encouragement à la production locale de médicaments apparaît donc comme l'objectif prioritaire de la politique pharmaceutique tunisienne. En outre, face à la contrainte de maîtrise des dépenses de santé et dans le cadre d'une politique de promotion des exportations pharmaceutiques, l'Etat tunisien mise premièrement sur l'accroissement de la production des génériques et deuxièmement sur l'attraction des IDE. Ces objectifs s'inscrivent dans le cadre d'une politique industrielle ayant pour objet de consolider la compétitivité prix mais surtout celle structurelle des laboratoires pharmaceutiques locaux. Les mesures mises en place à cet effet marquent l'émergence d'un système sectoriel (pharmaceutique) d'innovation en Tunisie.

2.2. Emergence d'un système sectoriel d'innovation tunisien

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) que l'offre (mesures réglementaires ayant pour objectif d'appuyer les capacités de production et d'innovation des laboratoires pharmaceutiques locaux).

Au niveau de la demande, les besoins du marché pharmaceutique tunisien connaissent une croissance notable qui, outre les facteurs naturels (vieillissement de la population), est générée par une politique de santé favorable à la généralisation des services de santé dans tout le territoire tunisien. C'est dans ce cadre que le régime de l'assurance maladie a été réformé en 2007 en sorte d'assurer l'accès aux traitements à une tranche plus large de la population. En outre, la politique de démocratisation du médicament, concrétisée par la fixation des prix de vente par l'Etat et par la mise en place d'un système de compensation des importations, contribue également dans la promotion de la demande sur le marché pharmaceutique local.

Au niveau de l'offre, depuis les années 1970, l'Etat renforce sa politique d'incitation aux investissements privés, marquée par la promulgation, en 1993, du code unique d'incitation aux investissements (CII). Ce code consacre la liberté d'investissement, s'applique à la quasi-totalité des secteurs (dont pharmaceutique) et offre une panoplie d'avantages financiers et fiscaux aux investisseurs nationaux et étrangers. Toutefois, le cadre réglementaire spécifique au secteur pharmaceutique, en fait un modèle paradoxal d'une industrie privatisée s'appuyant sur une forte présence de l'État. La Tunisie y mène, en effet, une politique de patriotisme économique qui vise de réussir un modèle combiné d'industrialisation : par import-substitution et par la promotion des exportations. Ceci s'est concrétisé par des mesures multidimensionnelles d'encouragement aux fabricants locaux de médicaments, renforçant l'attractivité du secteur aux investisseurs privés tunisiens et étrangers, dont:

- Des mesures fiscales: exonération ou réduction des droits douaniers sur l'importation de matières premières et d'équipements, TVA avantageuse de 6 %, etc.

- Des mesures commerciales: le système de sécurité sociale, réformé en 2007, rembourse sur la base du générique le moins cher. En l'absence de générique, il rembourse le princeps. Cette réforme concrétise une politique combinée d'import-substitution et de promotion des exportations.
- Des mesures protectionnistes: l'État taxe les médicaments importés ayant des similaires locaux. Mais, le fait le plus marquant fut l'établissement d'un système de corrélation entre production locale et importations. Promulguée en 1991, la loi de corrélation appuie la création et le développement d'une industrie pharmaceutique tunisienne (théorie des industries naissantes): sur une quinzaine d'années, les laboratoires locaux ont bénéficié de mesures protectionnistes, pour s'imposer sur le marché national et construire leur notoriété internationale. Compte tenu de la dimension sociale du médicament, l'objectif 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 des tunisiens aux médicaments. Le système de corrélation a ainsi été une barrière à l'entrée non tarifaire, excluant certains laboratoires du marché tunisien, comme le Suisse Novartis. Mais les pressions économiques, de l'Union-Européenne, des Etats-Unis et de grands laboratoires pharmaceutiques **(Ghozali, 2009)**, ont suscité son abolition en 2007. Une autre mesure protectionniste reste toutefois en vigueur: l'accès privilégié des fabricants locaux aux marchés publics moyennant une marge de prix de 10%.

Ces incitations bénéficiant aux industriels pharmaceutiques en Tunisie sont impératives pour consolider leurs capacités de production et pour améliorer l'attractivité du pays aux investisseurs étrangers. Mais sur ce dernier plan, elles ne sont plus aussi décisives. Car une surenchère des mesures incitatives, tend à neutraliser le pouvoir attractif de cette politique conjoncturelle. L'analyse des apports des plans de développement économiques définis depuis l'adoption du Plan d'Ajustement Structurel (PAS) en 1986, 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.

Les instruments mis en place dans le cadre de cette politique industrielle d'encadrement actif visent l'amélioration non seulement de la compétitivité-prix mais également de la compétitivité hors-prix des firmes industrielles tunisiennes. Ceci est concrétisé par 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. Définissant une politique de recherche et d'innovation dans cette perspective, la Tunisie peut ainsi s'avérer attractive pour des industries *science-based*, comme l'industrie pharmaceutique. Outre les mesures consolidant les avantages financiers et fiscaux[7] et d'autres améliorant l'environnement des industries innovantes, dont:
- Le lancement d'un programme de mise à niveau (PMN) des entreprises manufacturières (1995), moyennant une prime de 70% sur les investissements immatériels **(Yacoub, L. 2008b)**.

[7] Dont l'octroi, en 1994, d'une prime d'investissement pour la R&D aux firmes présentant des projets de *valorisation de la recherche*: 50% du coût total de chaque projet réalisé en partenariat tripartite (centre technique, laboratoire de recherche, entreprise).

- La création de pépinières d'entreprises dans les universités et organismes de recherche et de plusieurs technopôles spécialisés, dont celui de *Sidi Thabeut* spécialisé dans la *biotechnologie, l'industrie pharmaceutique et les Sciences de la vie appliquées à la santé*. Ceux-ci concrétisent une des plus récentes orientations de la politique industrielle tunisienne favorisant le rapprochement entre les secteurs productifs et ceux de formation et de recherche. Théoriquement, la création de technopôles relève de l'approche de l'innovation fondée sur la proximité, plus particulièrement, du concept *de milieu innovateur* dont la pertinence s'affirme en tant que forme de modélisation de la croissance économique décentralisée, mais aussi d'enrichissement des compétences technologiques des entreprises, y compris internationales **(Uzunidis, 2007)**. L'efficacité de ces technopôles, comme territoires attractifs à l'implantation d'entreprises innovantes nationales et étrangères, résiderait dans la pertinence avec laquelle la politique d'innovation réussit à y concrétiser une vision interactive au sein de réseaux d'acteurs publics et privés **(Héraud, 2003 ; Madiès et Prager, 2008)**.
- L'octroi d'aides et de primes 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 TND par projet.
- La mise 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.
- La valorisation du capital humain : c'est une composante clé 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 **(Lucas, 1988)**. Ceci justifie une politique publique axée sur l'amélioration de la qualification du travail **(Galbraith, 1997 ; Howitt, 2004 ; Yacoub L., 2008b)**, laquelle permettrait la maîtrise et le développement de nouvelles technologies et la diffusion, en milieu industriel, des résultats obtenus « en laboratoire ». Un des impératifs primordiaux de la politique technologique tient donc au potentiel de construction de compétences humaines et de renforcement des articulations entre les systèmes d'enseignement et de production. C'est dans cette perspective que l'Etat a lancé un PMN du système de formation professionnelle (1996) et réforme les programmes d'enseignement. La Tunisie est ainsi au 19ème rang mondial en termes de qualité du système d'enseignement **(WEF, 2009-2010)**. Les dépenses publiques d'éducation rapportées au PIB (4,8%) s'approchent de celles de l'Union-Européenne (5,04%) et le taux d'analphabétisme est en baisse (31,7% à 22,1% en 1994-2007). Concomitamment le nombre

des établissements d'enseignement supérieur est passé de 83 à 193 et celui de laboratoires et unités de recherche a atteint 786, dont 72 dans le domaine de la santé; la Tunisie est classée 9ème au plan de la disponibilité de scientifiques et ingénieurs **(WEF, 2009-2010)**.

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 qui, à côté de la mise en place d'un cadre légal incitatif (encadré 1), constitue une stratégie complémentaire à un cadre institutionnel d'organisation et d'appui aux structures industrielles et scientifiques de recherche.

Encadré 1

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)

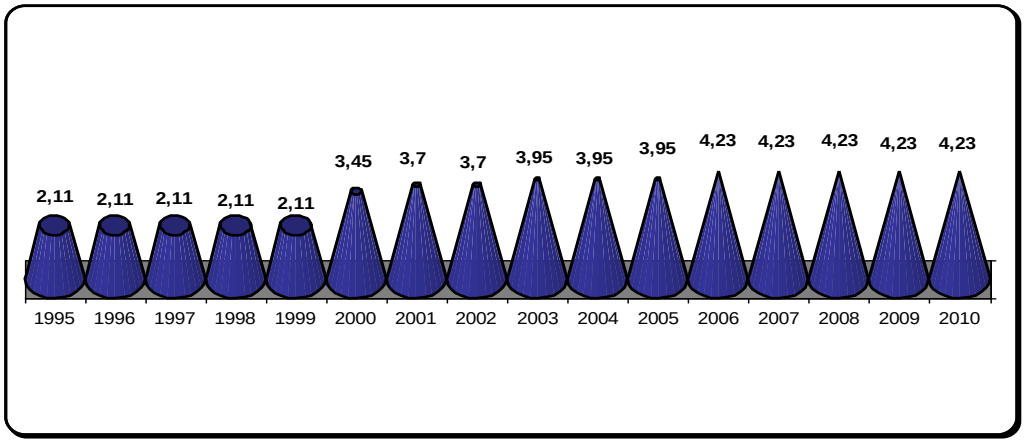
D'après ce panorama de mesures incitatives, il apparaît que l'Etat met un accent particulier sur l'investissement dans les activités liées à la santé publique, et donc entre autres, dans l'industrie pharmaceutique. Il en est de même pour les activités de R&D, d'innovation et axées sur l'intégration et 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.

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.

Parallèlement, l'Etat tunisien vise le rapprochement des standards nationaux de ceux européens en termes de compétitivité, d'innovation, de qualité, de normes de propriété industrielle, etc. C'est dans ce cadre que s'inscrit son engagement en matière de protection de la propriété intellectuelle et industrielle avec la signature, depuis 1995, des accords ADPIC. 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 médicaments. Ayant bénéficié de la période transitoire additionnelle, la brevetabilité des médicaments n'est devenue effective qu'en janvier 2006 **(INNORPI)**.

Afin d'évaluer le potentiel de protection des brevets en Tunisie, nous avons calculé un « indice des brevets » à partir de l'indice développé par **Ginarte et Park (1997)** (graphique 2).

Graphique -2- Evolution de l'indice des brevets en Tunisie



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)**.

Les fondements théoriques de la brevetabilité des médicaments et la politique technologique tunisienne ainsi repensée devraient orienter l'industrie pharmaceutique tunisienne vers des activités plus innovantes. Mais, la brevetabilité des médicaments générée par les accords ADPIC est-elle en effet une incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie ? Les développements théoriques et les apports de l'analyse du système pharmaceutique d'innovation tunisien, montrent que la réponse à cette question requiert le recours à une étude complémentaire ; empirique.

3. BREVETABILITE DES MEDICAMENTS ET INNOVATION PHARMACEUTIQUE EN TUNISIE : ENQUETE EMPIRIQUE

Avant d'exposer les résultats de l'étude empirique (3.2), il convient d'abord de présenter la méthodologie empirique et de justifier son choix (3.1).

3.1. Méthodologie empirique de la recherche

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.

H_1- La brevetabilité des médicaments est un facteur d'incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie ;

H_2- La brevetabilité des médicaments est un vecteur de transferts de technologie dans le secteur pharmaceutique en Tunisie ;

H_3- Le système d'innovation est un élément incitatif à l'innovation pharmaceutique endogène et aux transferts de technologie dans le secteur.

Pour tester empiriquement la validité de ces hypothèses, il est impératif de mesurer d'abord le potentiel et les performances d'innovation pharmaceutique en Tunisie et en déterminer les caractéristiques, pour ensuite dresser un bilan d'évaluation du SSI tunisien. Les éléments issus

de ce bilan seraient éclairants pour déterminer l'impact de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique en Tunisie.

Notre méthodologie empirique s'inspire de deux catégories d'études : la première, portant sur des données macroéconomiques, propose une modélisation de l'impact de la brevetabilité sur l'innovation à travers des études de panel **(Schneider, 2005)**, ou de modèles gravitationnels. Parmi la deuxième catégorie, portant sur des données microéconomiques, figure l'étude de **Kuemmerle (1999)** dans laquelle il analyse les motivations et les modes d'entrée des IDE de R&D pour un échantillon de 32 firmes multinationales (FMN) pharmaceutiques et électroniques.

De par la similarité en termes de la problématique traitée ainsi que de la taille réduite de la population étudiée, nous nous référons l'étude de **Kuemmerle (1999)** pour mener une enquête qualitative auprès des responsables des 32 laboratoires pharmaceutiques en Tunisie, dont nous avons eu 27 réponses. Pour le recueil des données, nous avons effectué des entretiens en face à face avec les responsables des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Ces entretiens sont concrétisés par un questionnaire composé de questions mixtes (quantitatives et qualitatives) dont le traitement a été effectué à l'aide du logiciel *Sphinx Lexica* ; ayant l'avantage de combiner le traitement de données qualitatives et quantitatives.

3.2. Mesure de l'innovation pharmaceutique en Tunisie et impact de la brevetabilité : résultats de l'enquête

Tel que souligné dans notre approche théorique, nous le rappelons, le potentiel d'innovation apparaît dans les stratégies de constitution du capital-savoir de la firme. Ainsi, sur la base des données de l'enquête, nous analysons le capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie (4.2.1) une analyse qui permettra de construire un indice mesurant l'innovation pharmaceutique des laboratoires étudiés (4.2.2) et d'en déterminer l'impact de la brevetabilité (4.2.3).

3.2.1. Analyse du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie

Au niveau des ressources internes, 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) (tableau 1), complétée par une analyse subjective (basée sur l'appréciation des laboratoires de leurs savoirs, savoir-faire, capacités d'apprentissage, etc.), révèle des résultats mitigés de leur qualification.

Tableau 1 Répartition des ressources humaines dans les laboratoires pharmaceutiques en Tunisie par fonction et par origine

Fonction	**Nombre total**	**Part (en %)**
Pharmaciens industriels	152	2,56
Ingénieurs chimistes, biologistes,	223	4,58
Cadres médicaux de promotion (délégués)	634	13,02
Cadres *non médicaux* (ingénieurs de maintenance, gestionnaires, comptables, conseillers juridiques, etc.)	679	13,96
Techniciens chimistes, biologistes et techniciens de maintenance technique	455	9,35
Agents de fabrication	2467	50,7
Secrétariat, agents d'accueil, …	259	5,32
Autres (agents d'entretien, de maintenance)	25	0,51
TOTAL	**4867**	**100,00**

La constitution des ressources humaines montre qu'elles sont plus orientées vers la promotion (13%) que vers la R&D (7%). 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. 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. 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 enquêtés[8].

La qualification des compétences humaines tunisiennes est mesurée à travers l'appréciation des laboratoires pharmaceutiques mêmes. Il a été demandé aux responsables interviewés d'évaluer la qualité des ressources humaines impliquées dans la R&D sur une échelle de cinq niveaux, allant de « mauvais » à « excellent » passant par « passable », « moyen » et « bon ». Les résultats révèlent un niveau de qualification bon pour 77,8% des laboratoires et excellent pour 14,8% (Tableau 2).

Tableau -2- 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**

[8] 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.).

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 deuxième question leur est adressée afin de déterminer les critères en fonction desquels ils apportent leur évaluation. Une analyse de contenu des réponses 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 3).

Tableau -3- 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**

La qualification des compétences humaines en Tunisie se révèle donc paradoxale ; un paradoxe retrouvé au niveau de l'analyse des ressources financières des laboratoires enquêtés. En effet, alors que 74% des laboratoires enquêtés effectuent des dépenses de R&D, ces dépenses demeurent moyennes par rapport au chiffre d'affaires (4,42% soit environ 890.000 TND) pour un secteur *science based*. Encore, 70% des laboratoires effectuant des dépenses de R&D cette activité dans un département indépendant, mais pour 63% parmi eux il s'agit plus de développement que de recherche. Par ailleurs, l'analyse des ressources matérielles des laboratoires enquêtés montre leur forte dépendance vis-à-vis de l'étranger, tant en termes d'approvisionnement en principes actifs (100%) qu'en équipements techniques sophistiqués de production (96%).

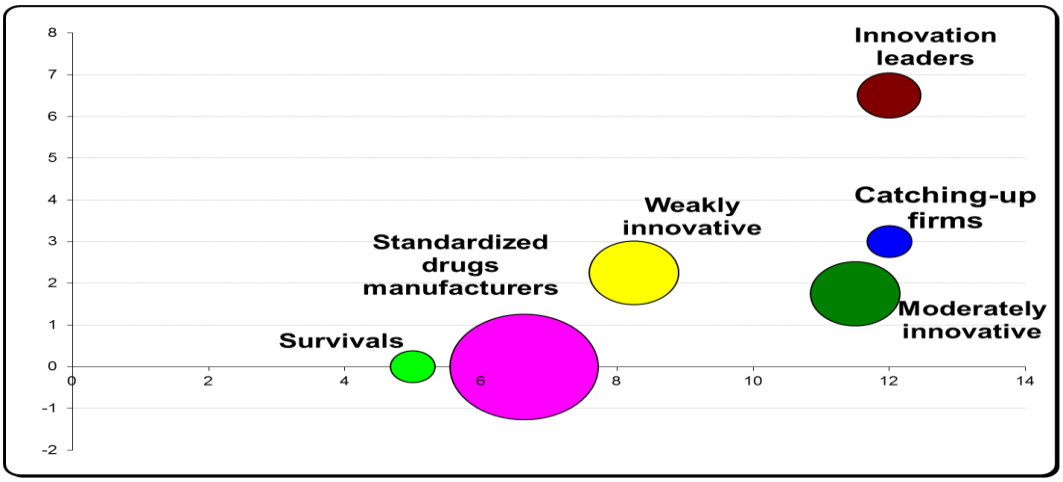
Globalement, les ressources internes des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie dénotent donc d'un capital-savoir tourné vers l'imitation et l'innovation mineure. Ce constat est confirmé par des ressources externes, qui, bien que différenciées selon le mode de transferts, demeurent à faible contenu technologique et peu ciblées sur le partage de la connaissance et sur l'innovation. A titre d'exemple, malgré la localisation en Tunisie d'un nombre relativement important (22%) de groupes pharmaceutiques étrangers de renommée, tels que *Sanofi-Aventis* ou Pfizer, les interactions avec les laboratoires et organismes tunisiens demeurent à faible contenu technologique. Ces investissements étant principalement *production seeking* et/ou *market seeking*, les technologies sophistiquées demeurent centralisées au sein des maisons-mères. Tandis que les interactions avec les FMN pharmaceutiques étrangères se limitent à la conclusion de contrats de licence sur des molécules peu innovantes (relativement anciennes).

Dans ce sens, la brevetabilité des médicaments en Tunisie a un impact positif sur les transferts de technologies relativement standards (concrétisés par des contrats de licences à faible contenu technologique innovant), mais en même temps génère un impact négatif sur les transferts à fort contenu technologique dû à l'accroissement de leur coût. Ainsi, en l'état actuel, l'hypothèse H2 selon laquelle « *la brevetabilité des médicaments est un vecteur de transferts de technologie en Tunisie* » n'est donc que partiellement confirmée.

3.2.2. Mesurer l'innovation des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie : Indice de l'innovation

Globalement, l'analyse du capital-savoir des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie montre un potentiel d'innovation croissant, pour le quantifier, nous avons développé un indice de l'innovation mesurant aussi bien le potentiel que les performances d'innovation des laboratoires pharmaceutiques enquêtés. Inspiré des contributions en termes d'indexation de l'innovation **(Hollenstein, 1996 ; Carayannis et Provance, 2008 ; Caliari et Ruiz, 2010)** et adapté au contexte de l'industrie pharmaceutique tunisienne ; notre indice est composé d'un ensemble d'indicateurs codés mesurant les inputs, les throughputs et les outputs de l'innovation. Conformément aux travaux antérieurs, et dans un objectif de neutralité des indicateurs, nous correspondons la valeur de cet indice à la somme non pondérée des indicateurs qui le composent. Cet indice nous a permis de classer les laboratoires pharmaceutiques enquêtés en deux grandes classes : innovation-oriented et non-innovation oriented (graphique 2).

Graphique -2- Classification des laboratoires pharmaceutique en Tunisie selon leur indice de l'innovation

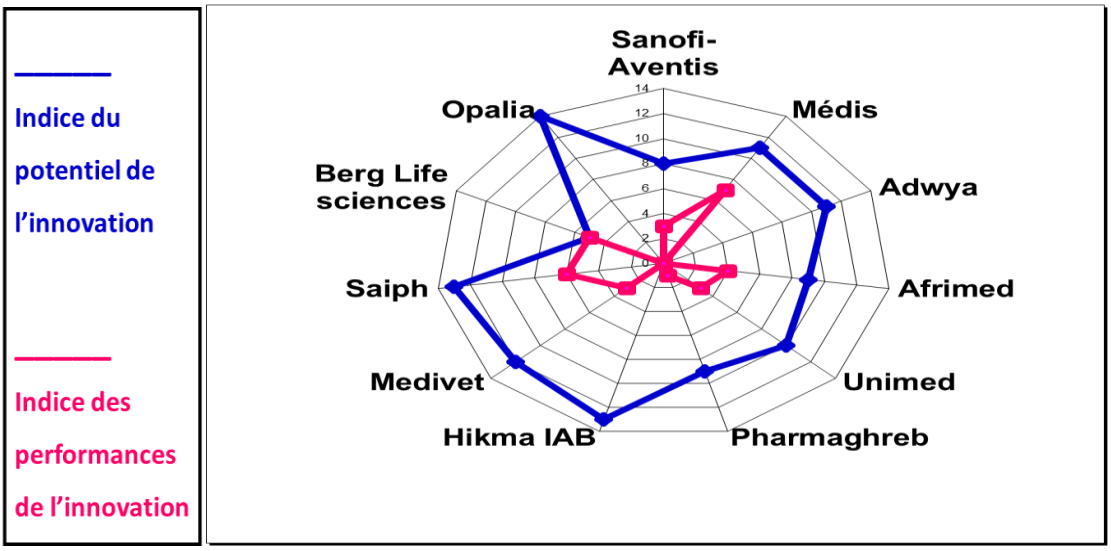


Cette classification montre que 48% des laboratoires sont innovation-oriented i.e. orientent leurs stratégies vers l'accumulation et l'exploration du capital-savoir en vue de l'innovation, contre 52% axant leurs stratégies sur la valorisation de leur capital-savoir existant pour des objectifs de production. Malgré cette proportion importante des laboratoires innovation-oriented (48% de l'industrie pharma locale) ; leurs potentiel et performances de l'innovation demeurent à des stades différents ; la majorité étant faiblement ou moyennement innovants.
L'étude de la portée et des caractéristiques des innovations pharmaceutiques des laboratoires enquêtés montre qu'elles sont issues de molécules tombées dans le domaine public ; génériques plus (supergenerics) e.g. *Aerol Liquide* ; *Aspegic C*. Il en ressort que l'innovation locale est fortement dépendante des technologies étrangères. Ainsi, la brevetabilité des médicaments a un impact non significatif sur l'incitation à l'innovation des laboratoires *non-innovation oriented* et un impact négatif sur l'innovation via l'imitation des laboratoires *innovation-oriented*. L'hypothèse H1 selon laquelle « *la brevetabilité des médicaments est une incitation à l'innovation pharmaceutique en Tunisie* » est donc infirmée.

Afin d'approfondir l'analyse, nous ciblons les 11 laboratoires innovation-oriented. Cette analyse, fondée sur le calcul de leurs indices intermédiaires d'innovation, montre un écart

entre leurs potentiels (inputs et throughputs ; efforts et investissements) et leurs performances (outputs ; résultats) d'innovation, illustrant un « *innovation gap* » (graphique 3).

Graphique -3- L' « innovation gap » des laboratoires pharmaceutique en Tunisie



Pour cerner les causes de gap, nous avons distingué entre l'indice des inputs et l'indice des throughputs de l'innovation. Les résultats soulignent le rôle important des throughputs dans la réalisation des outputs de l'innovation et montrent une inefficience de l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques en Tunisie. Or, l'efficience de l'innovation de ces laboratoires, nous rappelons, dépend non seulement de leurs capacités internes, mais aussi et dans une grande mesure de l'efficacité du SSI en Tunisie. Un bilan récapitulatif de ses forces et faiblesses montre en effet un *« innovation gap »* qui apparait dans l'inadéquation entre les objectifs de la politique industrielle et leurs réalisations.

Malgré les investissements matériels et immatériels déployés par l'Etat, le SSI tunisien demeure en effet marqué par des lacunes structurelles et organisationnelles qui apparaissent au niveau des faibles interactions entre ses institutions, en particulier, universitaires et industrielles. Etant à un stade primaire de développement, le SSI tunisien, encore fragile et inefficacement structuré, n'est pas en mesure de déclencher une véritable activité d'innovation pharmaceutique locale. A la lumière de ces résultats, l'hypothèse H3 qui prévoit que « *Le SSI en Tunisie est un levier de l'innovation pharmaceutique locale* » est donc infirmée.

ELEMENTS DE CONCLUSION : EVALUATION DU SSI TUNISIEN, RECOMMANDATIONS ET VOIES FUTURES DE LA RECHERCHE

L'étude du potentiel d'innovation et de l'évolution du système sectoriel d'innovation en Tunisie, montrent que l'industrie pharmaceutique tunisienne marque une transformation progressive d'une industrie imitatrice en une industrie innovatrice. Mais en l'état actuel elle se qualifie d'imitatrice nette ; *innovation taker*. A ce stade, la brevetabilité des médicaments, qui entrave cette transformation opportune notamment via l'imitation, se révèle comme une contrainte extérieure imposée à un stade de développement prématuré de l'industrie pharmaceutique tunisienne.

Mais, émanant des engagements internationaux de la Tunisie, il s'agit d'une réforme jusqu'à lors irréversible. Ainsi, dans le cadre d'une politique industrielle tunisienne qui se veut prometteuse de l'innovation pharmaceutique locale, il est crucial que la Tunisie prévoie une redéfinition de ses objectifs dans cette optique et surtout de mettre en place les structures requises pour leur réalisation.

Les développements théoriques, les résultats empiriques et les enseignements que nous avons pu tirer d'une analyse comparative notamment avec le cas de la Jordanie et de façon plus succincte avec la Chine, l'Inde et le Brésil, permettent de proposer quelques plans d'action à cet effet. A un premier niveau, et face au problème de l'inadéquation des ressources humaines à l'industrie pharma, il est impératif de repenser la formation des cadres pharmaceutiques plus en termes de qualité qu'en termes de quantité. Une autre proposition serait d'engager un processus d'inversion de l'exode des cerveaux tunisiens afin de profiter de leurs savoirs, savoir-faire, leurs connaissances, leurs capacités d'innovation etc. acquis à l'étranger. Sur ce plan, le cas de la Jordanie se présente comme un modèle à suivre.

A un deuxième niveau, face à la faiblesse des interactions entre les différents acteurs du système d'innovation, l'Etat tunisien devrait assurer une meilleure proximité non seulement géographique mais surtout organisationnelle et cognitive et encourager de façon plus volontariste et plus effective les partenariats, inter labos, entre les universités et l'industrie… et de façon plus générale les partenariats public-privé. Ces actions seraient aussi requises dans la promotion des recherches en biotechnologies et dans l'incitation à la localisation et à la relocalisation au sein du biotechpôle de Sidi Thabeut.

A un troisième niveau, l'accroissement du retour sur l'investissement à travers la consolidation des opportunités à l'exportation se révèle un objectif prioritaire face à la contrainte financière et à l'exigüité relative du marché local. Ceci serait d'autant plus opportun à travers la libéralisation des échanges avec des pays voisins, mais surtout à travers la mise en conformité avec les normes européennes. Dans ce sens, l'exigence en termes de bioéquivalence, peut traduire un effet de destruction créatrice en mesure de propulseur les capacités de production et d'innovation pharmaceutique locale. Aussi, afin de réduire la concurrence accrue sur le marché local, une réglementation limitant l'entrée de nouveaux labos pharma concurrents et encourageant les opérations de F&A entre les laboratiores existants est en mesure d'accroitre les capacités financières et cognitives d'innovation de l'industrie pharmaceutique tunisienne.

De ces conclusions s'ouvrent des pistes de réflexion sur des recherches futures et qui s'articuleraient autour d'un approfondissent de l'analyse intégrant une modélisation de l'impact du changement de la structure du marché et des prix des médicaments en Tunisie suite à la brevetabilité. Une analyse plus développée du fonctionnement et de l'efficacité des institutions, en l'occurrence financières, et de leur rôle dans le décollage du SSI en Tunisie sous un régime de brevetabilité des médicaments est aussi en mesure d'approfondir les résultats de cette recherche. Leur généralisation à d'autres pays permettrait de concevoir un modèle analytique des impacts de la brevetabilité des médicaments sur l'innovation pharmaceutique dans des pays similaires, notamment la Jordanie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- **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

2- **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.

3- **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.

4- **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.

5- **Benoit, J-P. (1985),** "Innovation and Imitation in a Duopoly." *Review of Economic Studies*, January, vol.52, Issue 1, pp.99–106.

6- **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.

7- **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.

8- **Carayannis, E.G. and Provance, 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.

9- **Code de la Santé Publique,** République Française, Article L.5111-11, http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111119

10- **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.

11- **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.

12- **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.

13- **Feeny, S. and Rogers, M. (2003)** "Innovation and performance: benchmarking Australian firms", *Australian Economic Review*, Vol.36, No.3, pp. 253–264.

14- **Fischer, M.M. (2000),** "Innovation, knowledge creation and systems of innovation", *The Annals of Regional Science*, vol.35, Issue 2, pp.199-216.

15- **Freeman, C. (1987)**, "*Technology and Economic Performance: Lessons from Japan*", London, Frances Pinter.

16- **Galbraith, J-K. (1997)**, Pour une société meilleure : Un programme pour l'humanité, Ed. Seuil, Paris.

17- **Ghozali, F. (2009)** « Industrie Pharmaceutique en Tunisie : Cap sur l'Export », Dossier Spécial Tunisie, *Jeune Afrique*, N°2502-2503, du 21Décembre 2008 au 3 Janvier 2009.

18- **Ginarte, J-C and Park, W.G. (1997)**, "Intellectual property rights and economic growth", *Contemporary Economic Policy*, Vol.15, Issue 3, pp.51-61.

19- **Hagedoorn, J. and Cloodt, M., (2003)**, "**Measuring innovative performance: is there an advantage in using multiple indicators?**", *Research Policy*, Elsevier, vol.32(8), pp.1365-1379, September.

20- **Hayek, F.A. (von) (1945),** "The use of knowledge in society", *American Economic Review*, vol.35, September, pp.519-530.
21- **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
22- **Hollander, H. and Esser, F.C. (2007)**, "Measuring innovation efficiency", INNO-Metrics Thematic Paper, December 2007.
23- **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.
24- **Laperche B. (2007),** ''Knowledge capital' and innovation in global corporations', *International Journal of Technology and Globalization*, Vol. 3, N°1, pp.24–41.
25- **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.
26- **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.
27- **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.
28- **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.
29- **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.
30- **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.
31- **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
32- **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.
33- **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.
34- **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
35- **LEEM (2008)**, « Les Biosimilaires », Les Entreprises du Médicament, http://www.leemmedia.com/leem/content/download/3335/19385/file/biosimilairescommefrancepdf.pdf

36- **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
37- **Lévêque, F. (2006)** « Droit de la concurrence et innovation », Séminaire Ressources et Technologiques et Innovations, Paris, 16 janvier 2006.
38- **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
39- **Lévêque, F. and Ménière, Y. (2006),** "Patent and innovation: Friends or foes?", December, 2006; http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=958830
40- **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.
41- **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.
42- **List, F. (1841)**, "*Système national d'économie politique*", édition 1998, Gallimard, Paris.
43- **Loi N° 93 du 20 mai 1994** relative aux produits pharmaceutiques, chapitre 2, article 5. http://apps.who.int/idhl-rils/results.cfm?language=french&type=ByTopic&strTopicCode=XVA&strRefCode=Isl
44- **Lucas, R. E. (1988)**, "On the mechanics of economic development", *Journal of Monetary Economics*, Vol.22, pp.3-42.
45- **Lundvall, B-A. (1985)** "Product innovation and user-producer interaction, industrial development", *Research Series*, N°31, Aalborg: Aalborg University Press.
46- **Lundvall, B-A. (1992)** "*National Systems of Innovation: Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning*", Pinter Publishers, London.
47- **Madeuf, B. (1979),** « *Les multinationales* », Paris: Cahiers français, 190.
48- **Malerba, F. (2002)**, « Sectoral systems of innovation and production", *Research Policy*, No.31, pp.247-264.
49- **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.
50- **Mani, S. (2006)**, "The sectoral system of innovation of Indian pharmaceutical industry", Center for Development Studies, 2005.
51- **Mani, S. (2011)**, "Measuring innovation in a developing country context", Globelics Academy PhD School, 7th Edition, Tampere 2011.
52- **Mansfield, E. (1971)**, "*Research and Innovation in the Modern Corporation*", New York: Norton.
53- **Mansfield, E. (1986)** "Patents and Innovation", *Management and Science*, Vol.32, pp.173-181.
54- **March, J. G., (1991)**, "Exploration and Exploitation in Organizational Learning", *Organization Science*, 2, pp.71-87.
55- **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.
56- **MSP (2011)**, Ministère de la Santé Publique de Tunisie ; http://www.santetunisie.rns.tn/msp/msp.html
57- **Nelson, R.R. (1959)** "The Simple Economics of Basic Scientific Research", *Journal of Political Economy*, N°67, pp.297-306.

58- **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.
59- **Nelson, R.R. and Winter, S. (1982), "**An Evolutionary Theory of Economic Change", Cambridge, MA: Harvard University Press.
60- **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.
61- **Nordhaus, W. D. (1969),** "An economic theory of technological change," *American Economic Review*, Papers and Proceedings, Vol.59.
62- **Nordhaus, W. D. (1972),** "The optimum life of a patent: reply", *The American Economic Review***,** Vol.62, No.3, pp. 428-431.
63- **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.
64- **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.
*6*5- **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.
66- **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.
67- 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.
68- **Schumpeter, J. A. (1911),** « *Théorie de l'Evolution Economique* », Dalloz Sirey, Paris.
69- **Schumpeter, J.A. (1942),** « *Capitalisme, Socialisme et Démocratie* », Payot, Paris.
70- Scotchmer, S. (1996), "Protecting early innovators. Should second-generation products be patentable?", RAND Journal of Economics, vol.27, pp.322-331.
71- **Scotchmer, S. and Green, J.R. (1990)**, "Novelty and disclosure in patent law", *RAND Journal of Economics*, No.21, pp.131-146.
72- **Sidgwick, H. (1901)**, "*The Principles of Political Economy*", 3rd edition, London: Macmillan.
73- **Smith, P.J. (1999)**, "Are weak patent rights a barrier to U.S. exports?", *Journal of International Economics*, N°48, pp 151-177.
74- **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.
75- **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.
76- **Uzunidis, D. (2010),** « Innovation et proximité. Entreprises, entrepreneurs et milieux innovateurs », *La Revue des Sciences de Gestion*, 2010/1, N°241, pp.13-22.
77- **Uzunidis, D. et Yacoub, L. (2010)**, « *Gouvernance mondiale et politiques de développement* », Editions Universitaires Européennes, 84p.
78- **Vermeulen, F., and Barkema, H. (2001)**. "Learning Through Acquisitions". *Academy of Management Journal*, 44(3), pp.457–476.
79- **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.

80- **Vonortas, N. and Y. Kim (2004)** "Technology licensing", Chapter 10, in *Patents, Innovation and Economic Performance* – Proceedings of an OECD Conference, OECD, Paris.
81- **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.
82- **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.
83- **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.