



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 10.12.2008
C(2008) 7851 final

Objet : Aide d'Etat N 733/2007 – France

**Soutien de l'Agence de l'innovation industrielle en faveur du programme
«ISEULT-INUMAC».**

Monsieur le Ministre,

1. PROCEDURE

- (1) Par courrier électronique du 10 décembre 2007, enregistré par la Commission le même jour sous la référence COMP(2007) A/40172, les autorités françaises ont notifié le projet de soutien de l'Agence de l'innovation industrielle en faveur du programme «ISEULT-INUMAC», lequel avait été pré-notifié le 10 août 2007 (PN 86/2007).
- (2) Par lettres D/50477, D/52225 et D/53144, datées respectivement des 5 février, 4 juin et 11 août 2008, la Commission a demandé des informations supplémentaires. Par courriers datés des 4 avril, 7 juillet, 14 octobre et 3 décembre 2008, enregistrés par la Commission les mêmes jours, ainsi que lors d'une réunion tenue le 25 septembre 2008, les autorités françaises ont communiqué les dites informations.

2. DESCRIPTION

2.1. Objectif et programme de travail

- (3) La mesure notifiée est un cas d'application du régime N 121/2006 de l'Agence de l'innovation industrielle (AII) approuvé par la Commission par décision du 19 juillet 2006¹, visant à soutenir un programme de recherche et développement (R&D) intitulé «ISEULT-INUMAC». Ce programme a pour objet l'amélioration des connaissances en biologie à l'échelle moléculaire moyennant le développement coordonné d'une part de

¹ Lettre SG(2006) D/204076 du 20.7.2006, JO C 218 du 9.9.2006, p. 9. Depuis le 1^{er} janvier 2008, l'AII est intégrée au sein d'OSEO et ses missions sont désormais assurées par OSEO Innovation. Aux besoins de la présente décision, la référence à l'AII continuera cependant d'être utilisée.

Son Excellence Monsieur Bernard KOUCHNER
Ministre des Affaires étrangères
Quai d'Orsay 37
F - 75007 - PARIS

nouvelles procédures d'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire et d'autre part de nouveaux agents de contraste y afférents, en vue de permettre tant le diagnostic précoce que le suivi des pathologies du cerveau et de maladies neurodégénératives (e.g. maladie d'Alzheimer, accidents vasculaires cérébraux, tumeurs cérébrales) bien avant l'apparition de signes cliniques, et ceci en mettant en commun le savoir-faire sectoriel de différents partenaires. En particulier, il devra permettre la construction d'une machine d'exploration des très hauts champs magnétiques, l'étude de technologies rendant l'utilisation des très hauts champs possible en routine, et la conception d'agents de contraste et de procédures adaptés à ces équipements.

- (4) En tant que telle, la mesure notifiée ne concerne cependant que les aides apportées à la partie française du programme ISEULT-INUMAC qui s'inscrit dans le contexte plus large d'un projet de coopération franco-allemand, lequel comporte par ailleurs certaines parties poursuivies dans le cadre de partenariats privés entre les différents acteurs du programme et qui ne rentrent pas dans l'assiette aidée, les aides allemandes étant octroyées en application de régimes d'aides notifiés et approuvés par la Commission. Par conséquent, sans préjudice des nécessaires références contextuelles, la portée de la présente décision est limitée à la dite partie française du programme et, sauf indication contraire, la désignation «ISEULT-INUMAC» sera par la suite généralement utilisée dans cette même acception.

2.1.1. Contenu du programme

- (5) Le programme ISEULT-INUMAC comprend un montant de 108,962 millions d'euros de coûts éligibles (sur un total de 143,276 millions d'euros) et aura une durée de 9 ans. L'intégralité de ce programme, tel qu'envisagé dans les termes du projet de coopération franco-allemand, est constitué de trois lots complémentaires parmi lesquels seuls les premier et troisième seront partiellement financés par les autorités françaises dans le cadre de la mesure notifiée faisant l'objet de la présente décision².
- (6) Le lot 1 (équipement IRM 11,7 teslas³) concerne la construction d'une machine IRM corps entier à très hauts champs (11,7 T) qui devrait offrir une résolution spatiale, temporelle et spectrale à même de permettre une nouvelle compréhension de l'anatomie, du métabolisme et des fonctions du cerveau, ainsi que, dans une moindre mesure, l'étude de nouvelles technologies pour améliorer les performances de machines de 3 T à 7 T et en étendre les applications commerciales futures. Dans ce contexte, outre la coordination de la construction de la machine IRM (sous-lot 1.0) et l'intégration et la validation des résultats (sous-lot 1.6), les travaux à mener visent en particulier:
- le développement d'un aimant principal (sous-lot 1.1) à diamètre utile de 90 cm à température ambiante en utilisant la technologie niobium-titane (NbTi), ce qui implique le refroidissement du conducteur par de l'hélium superfluide sous pression à des températures proches du zéro absolu (en pratique 1,8° K, soit -271° C), et dont la géométrie et les traitements filamenteux devront prendre en compte la stabilité de

² Dans sa totalité, le programme comprend un montant de 137,326 millions d'euros de coûts éligibles (sur un total envisagé de 209,572 millions d'euros).

³ Le tesla (T) est une unité de mesure du champ magnétique, correspondant à l'induction magnétique qui, répartie normalement et uniformément sur une surface d'un mètre carré, produit à travers cette surface un flux total d'un weber (ou un volt-second). Le champ magnétique terrestre ayant une intensité de l'ordre de 0,000058 T à la latitude 50°, la machine en question devrait mettre en œuvre un champ magnétique environ 200000 fois plus intense.

courants à très haute intensité (1400 ampères) dans un champ magnétique élevé, ainsi que des contraintes mécaniques extrêmes;

- la réalisation de bobines de gradient (sous-lot 1.2) de champ magnétique approchant 0,1 T/m, avec un niveau sonore inférieur à 140 dB et un diamètre interne de 36 à 38 cm, et qui seraient capables d'assurer la bonne la qualité des images (laquelle dépend de la linéarité du gradient) et de résister à des stress répétés des structures liées au champ de 11,7 T;
 - le développement d'un système électronique à haute fréquence (sous-lot 1.3) moyennant la conception d'une architecture d'excitation et de réception des signaux basée sur 8 canaux en transmission et 32 canaux en réception (extensible à 128 canaux en transmission / réception), capable de suivre en temps réel l'absorption spécifique des radiofréquences (RF), y compris en prévoyant et modélisant leur distribution pendant l'utilisation du système de transmission à haute fréquence, et d'obtenir un asservissement en fonction de cette distribution;
 - le développement des équipements (bobines RF et amplificateurs RF – sous-lot 1.4)) qui permettront l'excitation des protons adaptés pour le 11,7 T, à des fréquences de 500 MHz, tout en minimisant la possibilité de créer des inhomogénéités dans le champ magnétique ou des courants dans les tissus examinés;
 - l'adaptation et le développement d'autres éléments de l'IRM (sous-lot 1.5) et de son environnement (e.g. alimentation des bobines de *shim* ou correcteurs de champ magnétique, table d'examen des patients amagnétique, consoles, ordinateurs de contrôle, gestion électrique, gestion des fluides, panneaux d'absorption sonore et isolation acoustique) en vue de leur utilisation dans des conditions où les champs magnétiques sont très élevés et les courants et températures peuvent être extrêmes.
- (7) Le lot 2 (nouvelles technologies IRM) concerne l'étude de procédures d'imagerie moléculaire à très hauts champs moyennant le développement de nouveaux concepts de gradients non linéaires, de systèmes permettant l'excitation parallèle et des bobines RF massivement parallèles avec amplificateurs intégrés, ainsi que de méthodes de contrôle des scanners IRM en temps réel.
- (8) Le lot 3 (agents de contraste, outils et procédures) concerne le développement de nouveaux agents de contraste spécialement conçus pour l'utilisation à très hauts champs, ainsi que l'étude de l'interface agent de contraste / machine en vue d'une observation optimale des pathologies visées. Dans ce contexte, outre la coordination des activités de R&D de l'ensemble des acteurs français du programme ainsi qu'avec leurs homologues allemands (sous-lot 3.0), les travaux à mener visent en particulier:
- le développement de nouvelles entités chimiques (NCE) capables d'agir en tant qu'agents de contraste ciblés (sous-lot 3.1) permettant de reconnaître la cible caractéristique de la pathologie suivie (e.g. la plaque amyloïde dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'angiogénèse dans le cas des tumeurs cérébrales, et l'ischémie et l'inflammation dans le cas des accidents vasculaires cérébraux), ce qui implique la conception de molécules pharmacophores ayant une affinité suffisante par rapport aux cibles retenues, même après avoir été marquées avec des contrastophores adaptés

à la détection d'un fort signal en IRM⁴. Dans la mesure où des itérations successives entre ces deux aspects des recherches seront nécessaires, il est anticipé que seules deux molécules franchiront les étapes précliniques, et que seulement une d'entre elles (NCE1) attendra le stade de la phase IIa des essais cliniques pendant la durée du programme⁵;

- la recherche clinique sur une nouvelle molécule NCE2 caractérisée par une faible diffusion et haute relaxivité (identifiée sous le nom de code [...] – sous-lot 3.2) et qui serait adaptée à la caractérisation des tumeurs cérébrales par des techniques d'imagerie IRM à hauts champs en étudiant la néo-vascularisation de certaines tumeurs. Ces travaux visent notamment à permettre d'établir une différenciation entre des tumeurs de bas grade et d'autres tumeurs plus agressives, pour lesquelles les traitements seront potentiellement différents, par une méthode d'imagerie non-invasive qui permettrait de visualiser l'évolution de l'angiogénèse tumorale. A cette fin, seront mis en place des logiciels permettant le traitement spécifique des images obtenues et leur comparaison à plusieurs mois d'intervalle, en lien direct avec les protocoles cliniques utilisés;
 - la recherche clinique et l'évaluation du potentiel d'une nouvelle molécule NCE3 constituée par un chélate de gadolinium à haute relaxivité (identifiée sous le nom de code [...] – sous-lot 3.3) dans l'imagerie IRM à hauts champs des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires (e.g. imagerie de perfusion et micro-angiographie), notamment en vue de faciliter l'établissement d'un bilan complet des lésions et l'évaluation de leur réversibilité. La possibilité de mettre en place des logiciels facilitant le diagnostic et permettant la comparaison des images en vue du suivi des patients au cours du temps, sera également étudiée;
 - la recherche clinique et l'étude à haut champ magnétique d'une nouvelle molécule NCE4 à base de particules ultrafines, ou nanoparticules d'oxydes de fer (identifiée sous le nom de code [...] – sous-lot 3.4), qui pourrait être utilisée comme un agent marqueur du compartiment vasculaire notamment en combinant plusieurs techniques d'imagerie (e.g. imagerie directe des macrophages et de certaines cellules gliales spécifiques, imagerie BOLD - *blood oxygenation level dependent imaging* -, imagerie fonctionnelle du cerveau). Ces travaux visent notamment à évaluer la faisabilité de l'imagerie par IRM de l'infiltration de macrophages, le marquage de cellules gliales et la mesure de la perfusion cérébrale chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui devrait faciliter le diagnostic de la maladie ainsi que la prédiction de la rapidité de son évolution.
- (9) Même si, selon les autorités françaises et de par leur complémentarité et indissociabilité, tous les aspects du programme seraient strictement nécessaires à sa réalisation, les coûts éligibles du lot 1 sont cependant limités aux travaux entrepris dans

⁴ Une molécule agent de contraste ciblé est constitué de deux parties, couplées chimiquement, qui lui permettent de remplir deux fonctions: l'une de "pharmacophore" qui permet de la cibler dans un tissu ou par rapport à une autre molécule précise, et l'autre de "contrastophore" qui permet de générer un signal mesurable par un appareillage tel qu'une machine IRM.

⁵ Les études précliniques réglementaires, ainsi que les phases cliniques I, IIa, IIb, et III seront conduites selon le schéma classique du développement pharmaceutique. Dans le cas de la molécule NCE1 (agent de contraste ciblé), les étapes ultérieures de son développement (IIb et III) ne sont cependant pas considérées comme éligibles, notamment parce qu'elles allongeraient considérablement la durée du programme.

* Secret d'affaires.

le cadre des sous-lots 1.0 (coordination), 1.1 (aimant principal), 1.4 (bobines RF et amplificateurs RF) et 1.5 (autres éléments de l'IRM). En outre, les coûts éligibles du lot 3, lesquels se limitent aux travaux indispensables à l'établissement de la faisabilité de l'imagerie par IRM à très hauts champs et ne comprennent pas l'ensemble des tâches nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché des différentes molécules, ont été calculés à la lumière des taux d'attrition élevés qui caractérisent l'industrie pharmaceutique en admettant que les trois molécules NCE2, NCE3 et NCE4 entreraient effectivement en phase I des essais cliniques, mais que seules deux d'entre elles franchiraient l'étape de la phase IIa et qu'une seule progresserait jusqu'à la phase III⁶.

Tableau 1: Répartition des coûts par lots

Lots	Coûts (k€)	Coûts éligibles retenus (k€)	Pourcentage des coûts éligibles
1. Equipement IRM 11,7 T	33511	33511	30,75%
2. Nouvelles technologies IRM	p.m.	p.m.	p.m.
3. Agents de contraste, outils et procédures	109765	75451	69,25%
Total	143276	108962	100%

2.1.2. Coûts du programme et classification des activités de recherche

- (10) Les activités à poursuivre dans le cadre du programme ISEULT-INUMAC sont constituées de recherche industrielle et de développement expérimental, tels que définis aux points 2.2 f) et g) de l'encadrement communautaire des aides d'Etat à la recherche et au développement et à l'innovation⁷ (ci-après désigné par "encadrement R&D&I").
- (11) Les coûts éligibles de chaque lot ont été décomposés en dépenses de personnel, coûts des instruments et du matériel, coûts de la recherche contractuelle, frais généraux additionnels et autres frais d'exploitation. Le tableau suivant indique comment les coûts de chaque lot sont répartis entre la recherche industrielle (RI) et le développement expérimental (DE) d'une part, et par type de coûts éligibles d'autre part:

Tableau 2: Répartition des coûts éligibles de chaque lot par catégories

Lots	Catégories de recherche		Catégories de coûts éligibles (k€)				
	RI	DE	Personnel	Instruments et matériel	Sous-traitance	Frais généraux	Autres frais
Lot 1	100%	-	12221	2100	6312	432	12446
Lot 2	p.m.	p.m.	p.m.	p.m.	p.m.	p.m.	p.m.
Lot 3	64,8%	35,2%	25801	3245	33297	8430	4678
Total	75,6%	24,4%	38022	5345	39609	8862	17124

⁶ A cet égard, les autorités françaises signalent par ailleurs que les coûts éligibles du lot 3 augmenteraient de quelques 29 millions d'euros au cas où, par un hasard favorable, toutes les trois molécules iraient au terme de leur recherche préclinique et clinique.

⁷ JO C 323 du 30.12.2006, p. 10.

2.1.3. *Etat de l'art et ruptures technologiques envisagées*

- (12) Le programme ISEULT-INUMAC vise à faire progresser l'IRM utilisant de très hauts champs magnétiques, et devrait ainsi permettre le développement et la mise en œuvre de nouvelles technologies à même de rendre possible de passer d'une imagerie anatomique (avec une résolution de l'ordre du millimètre pour les meilleurs appareils actuels) à une imagerie moléculaire en utilisation de routine, ce qui permettrait l'appréhension détaillée de phénomènes physiopathologiques qui échappent encore aux médecins et, partant, apporterait des bénéfices considérables au suivi et au traitement de maladies telles que la maladie d'Alzheimer ou les accidents vasculaires cérébraux.
- (13) Selon les autorités françaises, les caractéristiques de la machine IRM envisagée par le programme (champ magnétique de 11,7 T et diamètre utile de l'aimant principal de 90 cm) sont absolument inédites⁸ et elle resterait à vocation expérimentale pour des études précliniques et cliniques sur l'homme. En effet, les intensités de champs magnétiques utilisées en routine clinique sont normalement comprises entre 0,1 et 3 T, même si quelques appareils plus puissants sont disponibles, y compris avec des intensités supérieures à 17 T en ce qui concerne l'étude de spécimens mutins et petits animaux⁹.
- (14) Alors que des machines à 3 T sont actuellement fabriquées à l'échelle industrielle, et que l'obtention d'un champ magnétique élevé n'est pas une difficulté en soi, seulement quelques 25 systèmes utilisant un champ magnétique de 7 T ou plus ont été construits dans le monde, lesquels se heurteraient cependant aux limitations qui caractérisent actuellement les aimants supraconducteurs d'IRM à hauts champs et grande ouverture: d'une part, d'importantes contraintes mécaniques d'origine électromagnétique (proportionnelles à l'intensité du champ, à la densité de courant apparente dans l'aimant et au rayon de bobinage) et, d'autre part, des difficultés à assurer la dissipation de l'énergie magnétique stockée en toute sécurité et sans échauffement excessif. En particulier, la prise en compte de ces deux aspects dans les conceptions classiques à 7 T amènerait à faire fonctionner l'aimant à des densités de courant inférieures à celles que pourraient permettre les performances en courant critique du supraconducteur, avec pour conséquence d'en augmenter le volume, la masse et le coût.
- (15) Or, les résultats attendus du lot 1 du programme devraient permettre de dépasser ces limitations, notamment grâce au développement et à la vérification des procédures de fabrication de bobines utilisant des conducteurs de grandes dimensions en cuivre et NbTi, qui permettraient le passage d'un courant élevé et pourraient supporter de fortes contraintes mécaniques, tout en assurant l'obtention d'un champ magnétique extrêmement homogène dans une très grande cavité. Ceci étant, ISEULT-INUMAC devrait permettre la recherche de solutions en rupture technologique avec l'existant, notamment en ce qui concerne le maintien de la supraconductivité de l'alliage en NbTi à très hauts champs au-delà des valeurs critiques de 10 à 11 T, et irait ainsi beaucoup plus loin que les travaux en cours en vue de l'amélioration incrémentale des machines à 7 T,

⁸ Bien que deux projets de développement d'imageurs à 11,7 T aient récemment vu le jour aux Etats-Unis et au Japon, l'un d'entre eux serait moins ambitieux (65 cm d'ouverture et blindage passif, pour ce qui est du projet américain) tandis que l'autre viserait un créneau différent de celui privilégié par ISEULT-INUMAC (IRM spectroscopique, pour ce qui est du projet japonais).

⁹ Tel est le cas, par exemple, d'une machine IRM 17,65 T, avec un aimant de 26 cm d'ouverture, installée au centre NeuroSpin du CEA, à Saclay. Aux besoins de la présente décision, les "bas champs" désignent des intensités allant jusqu'à 3 T, les "hauts champs" ou "champs intenses" celles allant jusqu'à 7-9 T, et les "très hauts champs" celles au-dessus.

portant notamment sur le perfectionnement des algorithmes de calcul d'homogénéité du champ magnétique.

- (16) En même temps, des gains importants sont attendus en termes de sensibilité et/ou résolution, notamment dans la mesure où le rapport signal sur bruit, tout comme la séparation des fréquences de résonance des composés étudiés, augmente avec l'intensité des champs magnétiques¹⁰. D'autre part, l'augmentation du champ magnétique favoriserait également l'imagerie de susceptibilité réalisée avec des nanoparticules d'oxyde de fer (USPIO), puisque leur effet de susceptibilité est proportionnel au carré dudit champ magnétique. Enfin, à même concentration, l'effet paramagnétique des chélates de gadolinium devient plus important à hauts champs grâce à l'augmentation des temps de relaxation des tissus hors gadolinium, ce qui devrait aboutir sur un meilleur contraste. Dans une large mesure, la concrétisation pratique de ces gains, tout comme leurs éventuelles retombées ultérieures en routine clinique, dépendent cependant des avancées qui pourraient être réalisées de façon concomitante dans le domaine du développement d'agents de contraste appropriés spécialement conçus pour l'utilisation sur l'homme et qui ne sont actuellement pas disponibles¹¹. A cette fin, des ruptures technologiques sont également envisagées par le programme, notamment en ce qui concerne le maintien de la relaxivité des complexes de gadolinium au-delà d'une fréquence de résonance supérieure à 100 Mhz (soit pour des champs supérieurs à 2,5 T) et le ciblage d'agents de contraste fluorés capables de franchir la barrière hémato-encéphalique.

2.2. Les partenaires

2.2.1. *Le consortium*

- (17) Le programme ISEULT-INUMAC sera réalisé sous la responsabilité de Guerbet S.A. (ci-après désignée par "Guerbet"), qui possède aujourd'hui une expérience avérée dans la conception, le développement et la commercialisation d'agents de contraste pour l'imagerie médicale¹², et participe, entre autres, au projet européen MediTrans, mené dans le contexte du 6^{ème} Programme cadre de recherche et développement en vue du développement de la nanomédecine ciblée.
- (18) En plus de Guerbet, le programme associe Alstom MSA (filiale d'Alstom consacrée à la commercialisation de câbles supraconducteurs et à la R&D de nouveaux systèmes supraconducteurs) et le Commissariat à l'énergie atomique (CEA), notamment via sa Direction des Sciences du Vivant. S'ajoutent à ces acteurs lorsque l'intégralité du projet de coopération franco-allemand est prise en considération, Siemens Medical Solutions (ci-après désignée par "Siemens MS", filiale de Siemens AG, responsable notamment

¹⁰ Le signal variant avec le carré du champ alors que le bruit augmente linéairement, le gain en signal sur bruit serait d'environ d'un facteur 1,7 en passant de 7 T à 11,7 T (et d'un facteur 3,9 entre 3 T et 11,7 T).

¹¹ Par exemple, alors que le gain en sensibilité est critique pour la détection de noyaux autres que le proton de l'eau des tissus biologiques (comme le fluor ¹⁹F), et que la détection du fluor cérébral serait théoriquement possible, seul un gain total de l'ordre d'un facteur 1000 permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives pour l'imagerie de la maladie d'Alzheimer avec des produits ciblés fluorés, ce qui demande à la fois l'élévation des champs magnétiques au-delà de 9,4 T et la multiplication du nombre d'atomes de fluor par molécule agent de contraste tout en assurant son innocuité.

¹² Guerbet est un groupe mondial, coté en bourse, qui a réalisé en 2007 un chiffre d'affaires de 306 millions d'euros avec un effectif de plus de 1200 personnes, dont environ 170 affectées à la R&D. Le groupe, qui investi environ 9% de son chiffre d'affaires en R&D, possède 20 filiales dans le monde et dispose de deux sites chimiques pour la fabrication des principes actifs des produits de contraste, ainsi que de deux sites pharmaceutiques pour la mise en solution et le conditionnement de ces produits.

de la coordination de la partie allemande du programme), Bruker Biospin MRI (filiale du groupe Bruker, spécialisée dans l'analyse moléculaire) et l'Université de Fribourg par le biais de son département de diagnostic radiologique. Sous réserve de l'accord des participants actuels, ce consortium reste par ailleurs ouvert à d'autres partenaires et est ainsi susceptible de s'élargir.

(19) Les coûts éligibles du programme se répartissent entre les partenaires comme suit¹³:

Tableau 3: Répartition des coûts éligibles de chaque lot entre les partenaires (k€, %)

Partenaires	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Total
Guerbet	-	-	68612 (90,9%)	68612 (63,0%)
Alstom MSA	4028 (12,0%)	-	-	4028 (3,7%)
CEA	29483 (88,0%)	-	6839 (9,1%)	36322 (33,3%)
Siemens MS	-	p.m.	p.m.	p.m.
Bruker Biospin MRI	-	p.m.	-	p.m.
Univ. de Fribourg	-	p.m.	-	p.m.
Total	33511 (100%)	p.m.	75451 (100%)	108962 (100%)

(20) Comme l'indique le tableau ci-dessus, en tant que chef de file, Guerbet est à la fois le premier responsable et l'acteur principal au niveau du lot 3 (auquel participent également le CEA et Siemens MS), lequel reprend aussi les coûts de gestion du programme. En revanche, Guerbet n'est pas directement impliqué dans les lots 1 (réalisé sous la responsabilité du CEA, avec Alstom MSA et Siemens MS) et 2 (porté par Siemens MS, avec Bruker Biospin MRI et l'Université de Fribourg).

2.2.2. La gouvernance du programme

(21) En tant que chef de file, Guerbet définira les règles à suivre par les différents partenaires afin de permettre un suivi uniforme de l'avancée d'ISEULT-INUMAC au niveau technique et budgétaire et d'évaluer les résultats obtenus de manière continue. A cette fin, des contrôles réguliers de son état d'avancement seront menés à tous les stades du programme, sur la base de cinq jalons décisionnels correspondant aux phases critiques des activités de R&D, et permettant, s'ils ne sont pas franchis, d'arrêter ou de réorienter les tâches prévues.

(22) Le programme sera exécuté sur base d'une convention d'aide entre Guerbet et l'AII ainsi que d'un accord de coopération industrielle (contrat de consortium) entre Guerbet et chacun de ses partenaires. En même temps, les objectifs et les instances de gouvernance (e.g. comité directeur, comité scientifique) du programme sont définis dans un accord de collaboration de droit suisse dont tous les participants au projet de coopération franco-allemand sont signataires. Cet accord sert également de cadre aux contrats de consortium nationaux de droit allemand et de droit français réunissant les participants respectifs, ainsi qu'aux accords bilatéraux conclus entre les différents intervenants.

¹³ Il conviendra de noter que cette répartition minimise les interactions effectives entre les partenaires, notamment dans la mesure où les coûts afférents à certains travaux entrepris en commun par Siemens MS et le CEA sur le lot 1 (sous-lots 1.2, 1.3 et 1.6) n'ont pas été retenus dans le cadre du programme. Pour mémoire, les coûts éligibles du lot 2, ainsi que les coûts éligibles de Siemens MS dans le lot 3 seront aidés par les autorités allemandes à hauteur totale de 19,766 millions d'euros.

2.3. La mesure

2.3.1. Montant, intensité et répartition des aides

- (23) Le soutien total de l'AII au programme ISEULT-INUMAC s'élève à 54,481 millions d'euros, dont 39,206 millions d'euros sous forme de subventions et 15,275 millions d'euros sous forme d'avances, remboursables uniquement en cas de succès (avance récupérable au sens de la définition reprise au point 2.2(h) de l'encadrement R&D&I).
- (24) Les activités de recherche industrielle (RI) de Guerbet et Alstom MSA seront aidées par le biais de subventions à hauteur de 50% des coûts éligibles, ce qui correspond au taux de base établi au point 5.1.2 de l'encadrement R&D&I.
- (25) Les activités de développement expérimental (DE), lesquelles seront entreprises seulement par Guerbet, seront aidées par le biais d'avances remboursables. Le taux appliqué est le taux de base du régime d'aide, soit 40% augmenté d'une prime de 10% pour collaboration. Le taux effectif proposé est donc de 50%, en conformité avec le point 5.1.5 de l'encadrement R&D&I.
- (26) En ce qui concerne le CEA, lequel constitue un organisme de recherche au sens du point 2.2(d) de l'encadrement R&D&I qui mènera exclusivement des activités de recherche industrielle, la plupart de ses dépenses bénéficiera de subventions, tandis qu'une moindre partie (environ 10%) fera l'objet d'avances remboursables, dans les deux cas à hauteur de 50% des coûts éligibles.
- (27) L'application de ces intensités aux coûts endossés par chaque partenaire conduit aux montants d'aide suivants:

Tableau 4: Répartition des coûts éligibles et des aides par partenaire (k€)

Partenaires	Coûts éligibles			Soutien de l'AII		
	RI	DE	Total	Subvention RI	Avance DE	Total
Guerbet	42042	26570	68612	21021	13285	34306
Alstom MSA	4028	-	4028	2014	-	2014
CEA	36322	-	36322	16171	1990	18161
Siemens MS	p.m.	p.m.	p.m.	-	-	-
Bruker Biospin MRI	p.m.	p.m.	p.m.	-	-	-
Université de Fribourg	p.m.	p.m.	p.m.	-	-	-
Total	82392	26570	108962	39206	15275	54481

2.3.2. Les avances remboursables

- (28) La convention d'aide établie entre l'AII et Guerbet prévoit un mécanisme global de retour financier. Les retours totaux seront actualisés au moins au taux de 4,36%, lequel était le taux d'actualisation communautaire de référence en vigueur pour la France entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2006¹⁴.

¹⁴ L'AII a approuvé le principe d'un financement d'ISEULT-INUMAC le 21 novembre 2006. Les taux de référence sont consultables sur: http://ec.europa.eu/comm/competition/state_aid/legislation/reference.html.

- (29) Dans le cas de Guerbet, et dans la mesure où l'un des agents de contraste étudiés dans le programme ISEULT-INUMAC devrait pouvoir être commercialisé à partir de 2016, le remboursement des avances sera établi sur la base des ventes annuelles totales de l'agent concerné (NCE2, NCE3 ou NCE4), quelles que soient ses indications (i.e. y compris pour des applications non visées par le programme). Ceci étant, les remboursements représenteront [...] % de la valeur des ventes totales tant que celles-ci resteront inférieures à [...] millions d'euros par an, et seront portés à [...] % des ventes lorsque celles-ci seront comprises entre [...] et [...] millions d'euros par an, et à [...] % au cas où elles dépasseraient [...] millions d'euros. Ces remboursements s'arrêteront soit [...] ans après le lancement commercial du ou des produits concernés, soit lorsque leur montant total aura atteint [...] millions d'euros, soit au cas où le chiffre d'affaires global serait inférieur à [...] millions d'euros et qu'il diminuerait d'au moins [...] % par an pendant deux années consécutives.
- (30) En ce qui concerne le CEA, lequel pratique une politique de valorisation de sa propriété intellectuelle, le remboursement de l'AII se fera sur base d'un prélèvement de [...] % des redevances perçues par cet organisme sur l'utilisation des résultats de la recherche issue du programme dont il deviendra propriétaire (en particulier dans le contexte de sa participation aux travaux menés dans le sous-lot 3.1), majorés d'un intérêt annuel de 4,36%. Ces remboursements sont plafonnés à [...] millions d'euros en valeur actualisée, et limités en durée jusqu'à l'année 2026.

2.3.3. *Cumul*

- (31) ISEULT-INUMAC ne fait l'objet d'aucune autre aide publique que le financement apporté par l'AII. Dans le cadre du suivi réalisé par l'AII, les bénéficiaires d'aide déclareront tout financement supplémentaire qui pourrait être reçu en faveur du programme et, le cas échéant, le montant de l'aide sera réajusté par l'AII.

3. APPRECIATION

- (32) Le programme ISEULT-INUMAC s'appuie sur le régime d'aide N 121/2006 approuvé par la Commission. Les autorités françaises notifient uniquement l'aide accordée à Guerbet, étant donné qu'elle est la seule entreprise à bénéficier d'une aide soumise à un examen approfondi, au sens du chapitre 7 de l'encadrement R&D&I. Pour cette raison, la Commission procédera uniquement à l'évaluation de l'aide accordée à Guerbet, et non pas à l'ensemble des bénéficiaires. Néanmoins, les autorités françaises ont fourni les informations relatives à la contribution de chaque partenaire à la réalisation du programme, ainsi que les éléments permettant de démontrer l'effet incitatif et la nécessité de l'aide pour toutes les entreprises bénéficiaires. La Commission rappelle par ailleurs qu'il est de la responsabilité des autorités françaises de mettre correctement en œuvre le régime d'aide N 121/2006.

3.1. Présence d'aide d'Etat

3.1.1. *Aide d'Etat directe*

- (33) Le soutien financier octroyé par l'AII au programme ISEULT-INUMAC et, partant, à Guerbet constitue une aide d'Etat au sens de l'article 87, paragraphe 1 du Traité CE. La mesure est financée par une dotation budgétaire accordée par l'Etat français à l'AII, soit par des ressources d'Etat. Elle est sélective puisqu'elle n'accorde un soutien financier qu'à l'entreprise concernée. En finançant une partie de ses dépenses de R&D, la mesure

est ainsi susceptible de procurer un avantage à l'entreprise bénéficiaire, qui pourrait de ce fait renforcer sa position concurrentielle. Enfin, puisque les activités de R&D dont il est question profiteront à des secteurs économiques ouverts au commerce intracommunautaire, la mesure est susceptible d'affecter les échanges commerciaux entre les Etats membres.

3.1.2. Absence d'aide d'Etat indirecte

- (34) La Commission a vérifié que le CEA constitue un organisme de recherche au sens du point 2.2(d) de l'encadrement R&D&I, pour lequel le soutien de l'AII, dans la mesure où il est accordé exclusivement pour des activités non économiques au sens du point 3.1.1 dudit encadrement, n'est pas considéré comme une aide d'Etat, et qu'aucune aide d'Etat indirecte supplémentaire n'est octroyée à Guerbet par l'intermédiaire de ce partenaire ou d'autres organismes de recherche.
- (35) D'une part, les modalités de coopération envisagées dans le cadre du programme ne sont pas favorables à Guerbet puisque, selon les termes de la convention d'aide établie entre le chef de file et l'AII, au moins l'une des conditions suivantes, parmi celles prévues au point 3.2.2 de l'encadrement R&D&I, sera respectée:
- les résultats qui ne donnent pas lieu à des droits de propriété intellectuelle peuvent être largement diffusés, et l'organisme de recherche est titulaire de tous les droits de propriété intellectuelle éventuels qui résultent de son activité de R&D&I;
 - l'organisme de recherche reçoit des entreprises participantes une rémunération équivalente au prix du marché pour les droits de propriété intellectuelle qui résultent des activités qu'il a effectuées dans le cadre du programme et qui sont transférées aux entreprises participantes.
- (36) D'autre part, dans la mesure où Guerbet serait amenée à sous-traiter une partie de ses travaux de R&D à des organismes de recherche, ces organismes fourniront leurs services de recherche contractuelle à un prix conforme au prix du marché. Le point 3.2.1 de l'encadrement R&D&I est donc également respecté.
- (37) Finalement, dans la mesure où les organismes de recherche en question exerceraient des activités tant économiques que non économiques, et afin d'éviter toute subvention croisée en faveur de l'activité économique, les deux types d'activités et leurs coûts et financement seront clairement distingués, en conformité avec le point 3.1.1 de l'encadrement R&D&I.

3.2. Légalité de l'aide

- (38) Le programme ISEULT-INUMAC a été notifié individuellement en application des dispositions de la section 7.1 de l'encadrement R&D&I. En effet, ce programme consiste majoritairement en de la recherche industrielle (à hauteur de 75,6%) et l'aide accordée à Guerbet est supérieure à 10 millions d'euros.
- (39) Le soutien au programme a été approuvée par le Conseil de surveillance de l'AII le 21 novembre 2006 mais la convention d'aide n'a pas été signée et n'est *a fortiori* pas encore entrée en vigueur. Aussi, conformément à l'article 88, paragraphe 3, du Traité CE, la mise en œuvre de l'aide notifiée est conditionnée à l'approbation de la Commission.

3.3. Base de l'analyse de la compatibilité de l'aide

- (40) Au vu des objectifs de la mesure, la Commission a procédé à l'analyse de la compatibilité de l'aide au regard des dispositions de l'encadrement R&D&I lequel distingue deux niveaux d'analyse de la compatibilité pour les projets de R&D:
- les chapitres 5, 6 et 8 décrivent les conditions formelles de la compatibilité des projets de R&D. Celles-ci correspondent au premier niveau d'analyse;
 - les coûts éligibles du programme ISEULT-INUMAC sont composés à 75,6% par de la recherche industrielle. La section 7.1 de l'encadrement R&D&I indique que les aides en faveur de tels projets, dont le montant excède 10 millions d'euros par entreprise, doivent faire l'objet d'un examen approfondi. Celui-ci doit garantir que les montants élevés d'aide à la R&D ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'ils y contribuent bien. La Commission procède à l'examen approfondi de l'aide suivant les éléments positifs et négatifs décrits respectivement dans les sections 7.3 et 7.4 de l'encadrement R&D&I. Ceux-ci correspondent au second niveau d'analyse.
- (41) Dans le cas d'espèce, Guerbet reçoit plus de 10 millions d'euros d'aide. L'aide fait donc l'objet d'un examen aux deux niveaux d'analyse susmentionnés. Ceci étant, la présente décision s'articule selon le second niveau d'analyse, c'est-à-dire suivant les sections 7.3 et 7.4 de l'encadrement R&D&I. Le premier niveau d'analyse, correspondant aux chapitres 5, 6 et 8 de l'encadrement R&D&I, est pris en compte dans le raisonnement de la façon suivante: le respect de la section 5.1 (aides en faveur des projets de R&D) est vérifié aux paragraphes 3.4.4.1, 3.4.4.2 et 3.4.4.3 de la décision; celui du chapitre 6 (effet d'incitation et nécessité de l'aide) au paragraphe 3.4.3.1; et, enfin, celui du chapitre 8 (cumul) au paragraphe 3.4.4.4.

3.4. Effets positifs

3.4.1. Existence d'une défaillance de marché

- (42) Le point 7.3.1 de l'encadrement R&D&I indique que les aides d'Etat peuvent se révéler nécessaires pour renforcer les activités de R&D dans l'économie uniquement dans la mesure où le marché seul ne génère pas un résultat optimal. L'encadrement R&D&I établit par ailleurs que certaines défaillances du marché entravent le niveau global de R&D dans la Communauté. C'est dans cette optique que la Commission a notamment approuvé le 19 juillet 2006 le régime d'aide N 121/2006 mis en œuvre par l'AII.
- (43) Néanmoins, l'encadrement R&D&I indique que toutes les entreprises ne sont pas confrontées de la même façon aux dites défaillances du marché. L'encadrement R&D&I précise ainsi qu'en ce qui concerne les aides soumises à un examen approfondi, il convient d'établir les défaillances de marché spécifiques rencontrées par les bénéficiaires concernés.
- (44) Dans le cas d'espèce, les autorités françaises estiment que le programme ISEULT-INUMAC souffre de l'ensemble des défaillances de marché répertoriées par l'encadrement R&D&I, à savoir problèmes de coordination, d'information imparfaite et asymétrique, et de diffusion des connaissances.

3.4.1.1. Problèmes de coordination

- (45) Selon les autorités françaises, le programme ISEULT-INUMAC permettra de fédérer un ensemble diversifié d'acteurs susceptibles de contribuer à un projet dont le succès industriel dépendra en particulier de l'émergence simultanée de deux nouveaux marchés (agents de contraste et machines IRM à très hauts champs). Il serait en effet essentiel que la technologie IRM à très hauts champs soit développée en vue d'une utilisation future de l'imagerie à hauts champs en routine clinique (typiquement sur des appareils jusqu'à 7 ou 9 T) et que, en même temps, des agents de contraste et des logiciels et instruments y adaptés deviennent disponibles, ce qui demande un effort important en termes de coordination et synchronisation des recherches à mener par différents corps de métier (notamment biologistes et physiciens), sur une période assez significative (9 à 10 ans), alors même que les marchés potentiels sont encore très spéculatifs et n'offrent de retours éventuels qu'à plus long terme.
- (46) Un contrat de consortium lie le chef de file, Guerbet, à chacun de ses partenaires au sein du programme¹⁵. Un tel contrat, qui porte notamment sur les droits de propriété intellectuelle et l'accès aux résultats de la recherche, tout en ayant également pour objectif d'harmoniser des intérêts potentiellement divergents et donc de contribuer au succès du projet, ne suffirait cependant pas à lui seul à générer un programme tel qu'ISEULT-INUMAC et à rassembler tous les différents partenaires, lesquels n'ont par ailleurs jamais travaillé ensemble par le passé. En effet, étant donné l'importance des risques et incertitudes technologiques liés au programme, son éloignement des éventuels débouchés commerciaux, et le niveau d'information imparfaite quant à ses chances de succès, il est peu probable que les dits partenaires se seraient associés spontanément en vue d'une collaboration privée. Or, si l'utilisation de l'imagerie à hauts champs en routine clinique devait voir le jour, un partenariat du type ISEULT-INUMAC est pourtant nécessaire pour permettre de déployer une approche commune en vue de lever les verrous technologiques qui entravent son développement et mener à bien la nécessaire fertilisation croisée à l'échelle sectorielle.
- (47) Vraisemblablement, le marché en général et Guerbet en particulier sont en mesure d'anticiper que l'utilisation de nouveaux agents de contraste contribuera à développer de manière significative l'IRM à très hauts champs. Pourtant, aucun projet de développement conjoint d'agents de contraste et de machines IRM à très hauts champs n'a jusqu'à présent vu le jour¹⁶, notamment en raison de la difficulté intrinsèque de se coordonner sur des objectifs nécessairement lointains, et ceci d'autant plus qu'une telle coordination serait de nature transnationale. En particulier, le fonctionnement normal du marché dans les secteurs concernés se heurte à des difficultés de coordination qui devraient être surmontées du fait de l'aide accordée au programme ISEULT-INUMAC:
- d'une part, outre la difficulté de se coordonner sur des objectifs à dix ans en l'absence d'informations fiables sur les évolutions prévisibles des marchés ainsi que les directions prises par les recherches des uns et des autres, la mise en place d'une

¹⁵ De même, un accord de collaboration plus large lie tous les participants à l'entièreté du projet de coopération franco-allemand.

¹⁶ En effet, alors que le domaine de l'imagerie médicale est en pleine évolution pour tenter de répondre à des besoins en diagnostics non couverts actuellement, l'instrumentation (machines, appareillage) et les produits de contraste ont jusqu'à présent évolué de façon autonome, y compris au sein de General Electric Healthcare qui, suite au rachat de Amersham en 2004, serait pourtant théoriquement en mesure de bénéficier de synergies entre les activités de constructeur d'appareils d'imagerie et de développeur d'agents de contraste.

coordination effective se heurte au risque systémique qui caractérise des projets de R&D aussi étroitement interdépendants que ceux envisagés en particulier par Guerbet et Siemens MS dans le cadre des différents lots d'ISEULT-INUMAC. En effet, alors que chaque société doit réaliser d'importantes dépenses de R&D afin de rendre possible les nécessaires ruptures technologiques, ces mêmes dépenses ne pourraient être pleinement rentabilisées par aucune d'entre elles si les recherches entamées sur l'un ou l'autre des deux domaines concernés échouaient, et ceci pour quelque raison que ce soit. Le risque encouru par chaque société est ainsi potentiellement augmenté du risque pris par son partenaire, et plus encore en raison de l'existence d'une interface, source classique de dysfonctionnements, tandis que, en l'absence d'aide, Guerbet et Siemens MS mèneraient des activités de R&D disjointes dont elles maîtriseraient beaucoup mieux l'ensemble des paramètres, et ne seraient exposées qu'aux risques internes de leurs projets respectifs;

- d'autre part, les activités de R&D auxquelles se consacreront Guerbet et ses partenaires dans le cadre de chaque lot du programme sont à la fois asynchrones et de durées différentes. En particulier, dans la mesure où des dépenses importantes de R&D pour le développement de logiciels et d'instrumentation doivent être réalisées par Siemens MS en amont des essais cliniques des produits de contraste, celles-ci n'offriraient à cette société que des perspectives de revenus beaucoup plus lointaines que ses autres projets de développement. Ceci étant, en l'absence d'aide, Siemens MS ne réaliserait pas spontanément les activités envisagées dans le cadre du programme et, en l'absence d'aide et sans garantie quant à la disponibilité de ces logiciels et instruments au moment de démarrer les phases d'imagerie clinique sur l'homme, Guerbet ne se lancerait pas dans les travaux sur l'IRM à très hauts champs et préférerait se concentrer sur le développement, à bas champs, de molécules dont les phases d'essais cliniques sont réalisables avec les technologies existantes.
- (48) Dans le cas d'espèce et en ce qui concerne Guerbet, ces problèmes d'ordre plus général seraient encore exacerbés par des difficultés asymétriques de coordination (comparables aux risques de dépendance asymétrique qui caractérisent les *hold-up problems* classiques), et ceci d'autant plus que le succès du développement des agents de contraste semble dépendre davantage du développement de machines IRM que le succès du développement des machines IRM ne dépendrait du développement d'agents de contraste. En cas de succès du programme, les agents de contraste développés par Guerbet ne pourront être utilisés sur des machines IRM à hauts champs dans les indications médicales visées qu'en association avec les logiciels et instrumentation qui seront développés par Siemens MS, notamment dans le cadre des lots 2 et 3 du programme (e.g. séquences de détection d'agents de contraste ciblés de type USPIO, et plateforme de prototypage rapide des logiciels pour le post-traitement des images en ce qui concerne la molécule NCE2 dans l'indication tumeurs cérébrales). En revanche, les améliorations génériques des machines IRM à hauts champs qui découleront éventuellement du lot 2 du programme, tout comme les logiciels et séquences qui seront développés dans le cadre de son lot 3, pourront en principe être valorisés avec n'importe quel agent de contraste qui deviendrait à l'avenir disponible sur le marché, y compris dans d'autres indications médicales que celles envisagées dans le programme.
- (49) Ceci étant, l'aide d'Etat a ainsi pour but d'inciter les entreprises concernées à collaborer et investir, moyennant un partage des risques et leur mutualisation. Grâce à cet aide, chaque partenaire conduira, de façon coordonnée, des activités de R&D ayant des niveaux d'ambition et de risque beaucoup plus élevés que ceux qui caractériseraient des projets s'inscrivant dans la continuité de leurs activités passées, tels le développement

de molécules NCE pour de nouvelles indications sur le marché existant de l'IRM à bas champs ou la réalisation d'améliorations incrémentales sur l'électronique, le traitement d'image et les séquences des machines commercialisées actuellement.

3.4.1.2. Information imparfaite et asymétrique

- (50) Les difficultés rencontrées par les institutions financières à appréhender correctement la nature et les risques des activités de R&D tendent à être particulièrement sérieuses dans le cadre de programmes comme ISEULT-INUMAC qui s'étalent sur plusieurs années et visent des ruptures technologiques importantes. Alors même que la réalisation de la R&D envisagée par le programme implique une prise de risques technologiques mais aussi économiques pour l'ensemble des partenaires, et ceci dans la mesure où des risques commerciaux typiques d'une technologie émergente viennent s'ajouter aux risques scientifiques liés à la chimie des produits de contraste, à leur comportement biologique ou à la physique de l'IRM¹⁷, les résultats visés sont encore assez éloignés de leur éventuelle utilisation commerciale.
- (51) De manière générale, la conséquence d'une telle information imparfaite et asymétrique serait que les dites activités de R&D devraient, dans une large mesure, être autofinancées par les différents partenaires. Or, non seulement ces partenaires n'ont pas un intérêt avéré à collaborer spontanément dans le cadre d'ISEULT-INUMAC, comme il est douteux que certains d'entre eux (notamment les organismes de recherche qui participent au programme) auraient la capacité de mobiliser les sources de financement nécessaires pour assumer intégralement une partie des coûts et des risques de ces activités.
- (52) En ce qui concerne Guerbet, il convient en particulier de préciser que la société n'a jamais financé ses activités de R&D grâce à des prêts bancaires, ou en faisant appel au marché ou à des investisseurs institutionnels. Néanmoins, même si Guerbet a donc toujours autofinancé les dites activités, elle n'aurait pas les moyens financiers d'engager seule les recherches du lot 3 du programme, dont le montant total de coûts éligibles (parties française et allemande incluses) s'élève à 80,347 millions d'euros et dont le risque doit aussi inclure la probabilité d'échec des travaux qui seront menés en parallèle sous les lots 1 et 2¹⁸. En outre, en l'absence d'aide, Guerbet devrait également supporter au moins la moitié des coûts des travaux engagés par le CEA dans le lot 1 (soit 14,742 millions d'euros). Finalement, la société serait en tout état de cause contrainte de respecter les covenants bancaires qui couvrent l'ensemble des financements du groupe, ainsi que les engagements pris à cet égard (notamment en termes des ratios dette nette / fonds propres et dette nette / résultat opérationnel courant), ce qui semble exclure la possibilité de contracter une dette additionnelle de plus de 60 millions d'euros (correspondant à 20% de son chiffre d'affaires) alors que [...].

¹⁷ Il convient à ce titre de noter que [...] a décliné, en octobre 2007, une proposition de collaboration avec Guerbet sur des applications des NCE2, NCE3 et NCE4 à bas et hauts champs, et que [...] (l'un des partenaires initiaux du programme, qui devrait notamment participer aux recherches à mener dans le contexte du lot 3) a décidé de se retirer d'ISEULT-INUMAC après le dépôt de la demande d'aide, suite à [...] et en raison de réorientations stratégiques de ses activités de R&D. [...] ne s'est pas manifestée par la suite pour réintégrer le programme et, au vu de ses communiqués de presse relatifs à l'imagerie diagnostic ainsi que de ses dépôts de brevets, ne semble pas procéder à des recherches similaires à celles qu'y sont envisagées.

¹⁸ Par ailleurs, il est à noter à cet égard que le budget consacré par Guerbet à la réalisation du lot 3 du programme est déjà supérieur à deux fois l'aide de l'AII car il comprend également des coûts non éligibles (e.g. réalisation de plusieurs études cliniques, industrialisation).

(53) Les autorités françaises estiment ainsi que les seules forces du marché ne permettraient pas de mener à bien un programme de recherche tel ISEULT-INUMAC, sans incitation publique. En l'absence d'aide et sans partage des risques avec l'Etat, Guerbet continuerait à conduire ses activités de R&D selon un schéma conventionnel de développement d'agents de contraste à bas champs, au lieu de supporter l'essentiel des coûts d'un programme qui vise ultimement le déploiement d'une nouvelle modalité d'imagerie en utilisation clinique de routine. Par conséquent, le programme ne serait pas réalisé.

3.4.1.3. Diffusion des connaissances et autres externalités positives

(54) ISEULT-INUMAC s'inscrit dans une perspective d'évolution de la médecine vers une approche moléculaire. Or, si l'intérêt de l'IRM à hauts champs pour l'imagerie cellulaire et moléculaire est multiple, les retombées du programme ne se limitent pas à la seule imagerie cérébrale: des progrès simultanés concernant les équipements IRM et les agents de contraste permettront des avancées en matière de dépistage des patients à risque (reconnus préalablement par des profils génétiques) et, partant, de détection précoce des maladies neurodégénératives bien avant l'apparition des signes cliniques; en outre, les molécules agent de contraste permettront de différencier au niveau cellulaire et moléculaire les tissus sains et malades grâce à la résolution obtenue avec des appareils à champs intenses, et devraient ainsi contribuer au développement de nouveaux médicaments et thérapies en mesurant avec précision leurs champs d'action sur les cellules malades, ainsi qu'à la mise en place de "traitements à la carte" en fonction d'une identification précise des pathologies et tumeurs visés.

(55) Pour les patients, les bénéfices du programme devraient être tout aussi évidents, dans la mesure où il permettra d'évoluer vers une médecine plus efficace, avec une meilleure prise en charge et un traitement plus personnalisé. Finalement, les avantages d'un meilleur diagnostic et d'une prescription de médicaments plus ciblée semblent aussi particulièrement importants pour la santé publique, et pour la société en général, particulièrement lorsqu'on dénote que les accidents vasculaires cérébraux sont actuellement la troisième cause de décès (et la deuxième d'invalidité) en Europe, que les tumeurs cérébrales (primaires ou métastatiques) causent annuellement la mort de 250000 personnes dans l'Union, et que quelques 4,6 millions de nouveaux cas de maladie d'Alzheimer devraient se manifester tous les ans dans le monde, en partie en raison du vieillissement de la population.

(56) De même, ISEULT-INUMAC aura des effets positifs par le biais d'une large diffusion des connaissances relatives à l'IRM à hauts champs. D'une part, la participation d'un organisme de recherche (le CEA), qui va supporter directement un tiers des coûts des travaux, permettra d'assurer la dissémination des résultats du programme au-delà du périmètre de ses seuls acteurs, notamment grâce à sa politique de valorisation de la propriété intellectuelle ainsi que via des publications scientifiques et conférences. D'autre part, les différents accords souscrits par les partenaires du programme prévoient explicitement l'organisation de rencontres ouvertes à l'ensemble de la communauté scientifique, et Guerbet, qui par ailleurs associera à ses recherches des étudiants en cours de thèse ou postdoctoraux, s'engage à intervenir périodiquement lors de congrès européens pour mieux diffuser les acquis du programme.

(57) Ceci étant, le programme est porteur d'externalités positives qui ne pourront pas être entièrement appropriées par les partenaires.

3.4.1.4. Conclusion sur la défaillance de marché

- (58) Etant donné les caractéristiques du programme ISEULT-INUMAC il semble peu probable que le consortium constitué pour sa réalisation (et, partant, l'ensemble du projet de coopération franco-allemand) se mettrait en place en l'absence d'incitation publique. En effet, les différents partenaires industriels ont des intérêts potentiellement divergents qui les mèneraient vraisemblablement à se cantonner à leurs métiers traditionnels et à s'orienter vers des solutions plus sûres et moins coûteuses, tandis que Guerbet continuerait éventuellement à mener ses activités de R&D dans un cadre bien moins ambitieux, axé sur le développement d'agents de contraste qui pourraient être immédiatement utilisés sur un parc de machines existant. Par ailleurs, la Commission note que le programme engendrera des externalités positives en termes de diffusion de connaissances, ainsi que dans le domaine de la santé publique.
- (59) Enfin, la Commission souligne qu'elle finance elle-même des plateformes technologiques visant le développement de la nanomédecine ciblée et a lancé une "*Joint Technology Initiative*" concernant les médecines innovantes (IMI JTI) dans le contexte du 7^{ème} Programme cadre de recherche et développement, avec l'objectif de pallier les lacunes des instruments préexistants dans un domaine nécessitant des investissements en R&D&I de grande ampleur et devant être coordonnés parmi un nombre important d'acteurs, et où les technologies sont complexes et interdépendantes.
- (60) Par conséquent, la Commission estime que Guerbet et ses partenaires rencontrent l'ensemble des défaillances de marché reconnues au point 7.3.1 de l'encadrement R&D&I, à savoir problèmes de coordination, d'information imparfaite et asymétrique et, dans une moindre mesure, de diffusion des connaissances.

3.4.2. *Moyen d'action adapté*

- (61) Les autorités françaises estiment que l'aide d'Etat constitue un instrument adapté pour remédier aux défaillances de marché identifiées. L'aide répondrait aux problèmes de coordination et d'information imparfaite et, en incitant les partenaires à s'engager ensemble dans un programme caractérisé par un haut niveau d'incertitude et de risque, permettrait le traitement complet d'un projet de rupture technologique, portant tant sur la réalisation d'équipements IRM à très hauts champs que sur la découverte et le développement pharmaceutique d'agents de contraste utiles à hauts champs, grâce à un partage et une mutualisation des risques y afférents. Enfin, l'aide compenserait l'éventuel découragement que pourraient subir les différents partenaires en raison de la diffusion des connaissances dont bénéficieront leurs concurrents potentiels grâce au programme.
- (62) La Commission estime elle aussi que le recours à une aide d'Etat apparaît comme un moyen d'action adapté pour encourager Guerbet et ses partenaires à réaliser le programme.

3.4.3. *Effet d'incitation de l'aide*

- (63) Les aides d'Etat doivent avoir un effet d'incitation, c'est-à-dire, dans le cas d'espèce, déclencher chez les bénéficiaires un changement de comportement les amenant à intensifier leurs activités de R&D. Le chapitre 6 de l'encadrement R&D&I prévoit des conditions formelles démontrant l'effet d'incitation des aides inférieures à 10 millions d'euros. Le respect de la condition relative à la date de démarrage du projet est analysé dans le paragraphe 3.4.3.1 de la présente décision. L'encadrement R&D&I précise

cependant que les indicateurs de son chapitre 6 peuvent être insuffisants pour démontrer l'effet d'incitation des aides supérieures à 10 millions d'euros. La Commission analyse donc, dans les paragraphes 3.4.3.2 et 3.4.3.3 de la présente décision, l'effet d'incitation de l'aide accordée à Guerbet conformément aux critères additionnels prévus par le point 7.3.3 de l'encadrement R&D&I.

3.4.3.1. Date de démarrage du projet

- (64) Le chapitre 6 de l'encadrement R&D&I indique que l'aide est dépourvue d'effet d'incitation lorsque les activités de R&D ont démarré avant la demande d'aide adressée par le bénéficiaire aux autorités nationales.
- (65) La demande d'aide a été adressée à l'AII le 12 avril 2006. Aucun partenaire n'a entamé aucune activité de R&D afférente au programme avant le 20 septembre 2006, date à laquelle le chef de file a déposé le dossier final après avoir été informé de l'éligibilité des coûts y relatifs suite à une instruction préliminaire du dossier par l'AII. Le programme ISEULT-INUMAC n'a donc pas démarré avant le dépôt de la demande d'aide, ce qui est en ligne avec l'encadrement R&D&I.

3.4.3.2. Effet d'incitation de l'aide au niveau de Guerbet

- (66) En ce qui concerne Guerbet, les autorités françaises ont soumis les renseignements supplémentaires requis par le point 7.3.3 de l'encadrement R&D&I.

Analyse contradictoire

- (67) Selon les autorités françaises, en l'absence d'aide, Guerbet ne s'engagerait pas dans un programme ayant les ambitions et les caractéristiques d'ISEULT-INUMAC et poursuivrait plutôt un autre projet (ci-après désigné par "projet contrefactuel"), qui ne comporte pas d'activités ou de dépenses reprises dans les coûts éligibles du programme.
- (68) Le projet contrefactuel de Guerbet correspond à la réalisation de recherches visant le développement des indications à bas champs magnétiques d'une seule parmi les molécules NCE2, NCE3 et NCE4. Si le développement de la molécule sélectionnée devait échouer, la société pourrait éventuellement lancer des travaux de développement d'une seconde et, *mutatis mutandis*, d'une troisième molécule, toujours de façon séquentielle. Il s'agit ainsi d'une approche incrémentale, qui consiste en particulier à explorer les opportunités offertes par le marché actuel de l'IRM, et non à concevoir et développer de nouveaux agents de contraste pour ce qui est, en pratique, une nouvelle modalité d'imagerie (IRM à champs intenses). Au vu de ses projections de marché, Guerbet se focaliserait ainsi, et tout d'abord, sur le développement de la molécule NCE2 pour l'indication [...].
- (69) Ce projet contrefactuel, bien moins ambitieux qu'ISEULT-INUMAC et qui pourrait être réalisé sur une période plus courte, devrait notamment permettre à l'entreprise de renforcer sa présence dans les pays où elle est déjà établie ainsi qu'à lui procurer de nouvelles possibilités d'expansion géographique, tout en minimisant les risques scientifiques (dans le cas d'ISEULT-INUMAC, liés notamment à la chimie des produits, à leur comportement biologique, et à la physique de l'IRM à très hauts champs) et commerciaux qui se manifestent en particulier dans le cas de programmes focalisés sur des technologies émergentes.

- (70) Ainsi, sans l'aide de l'AII, Guerbet n'engagerait pas à ce stade d'activités de R&D impliquant un niveau de risque aussi élevé que celui anticipé dans ISEULT-INUMAC, et se rabattrait plutôt sur des concepts plus sûrs, dont les risques sont déjà connus et évalués grâce à l'expérience accumulée dans le développement de produits semblables, en faisant évoluer progressivement son portefeuille de projets dans le respect de ses contraintes de financement et sans la rupture visée par le programme. En outre, le projet contrefactuel se focaliserait sur des développements dans un seul domaine d'application (NCE2 pour [...]) alors qu'ISEULT-INUMAC vise le développement clinique parallèle de trois molécules (NCE2 pour tumeurs cérébrales, NCE3 pour accidents vasculaires cérébraux, et NCE4 pour maladie d'Alzheimer), ainsi que des travaux de recherche industrielle concernant de nouveaux agents de contraste ciblés.

Précision du changement visé

- (71) Le programme ISEULT-INUMAC, tel que soutenu par l'AII, sera de taille, de portée et de rythme plus importants que le projet contrefactuel. ISEULT-INUMAC propose une rupture technologique majeure dans la mesure où il vise à faire progresser l'IRM utilisant de très hauts champs magnétiques, ultimement en vue de permettre le déploiement de nouvelles techniques d'imagerie moléculaire en utilisation de routine. En outre, lorsque l'intégralité du projet de coopération franco-allemand est prise en considération, le programme fédère six partenaires qui, de par leur variété même, constituent un ensemble diversifié d'acteurs industriels et académiques susceptibles de contribuer de façon décisive à une évolution vers une médecine plus efficace, avec une meilleure prise en charge et un traitement plus personnalisé des maladies neurodégénératives.
- (72) Avec l'aide, Guerbet pourra absorber le risque lié aux hauts champs et lancer ainsi en parallèle des travaux de développement des trois molécules NCE2, NCE3 et NCE4 dans d'autres indications que celles envisageables à bas champs. En même temps, la société engagera des recherches préliminaires sur des nouveaux contrastophores et produits ciblés (NCE1) s'appliquant aux pathologies du cerveau lesquels, tout comme les recherches sur la maladie d'Alzheimer, constituent des domaines qui sont pour elle essentiellement nouveaux. La réalisation d'ISEULT-INUMAC conduira en outre Guerbet à accroître considérablement ses activités de R&D, en y consacrant davantage de moyens humains et financiers. Ainsi, en ce qui concerne l'ensemble de ses dépenses R&D (lesquelles ont été d'environ 27 millions d'euros en 2007), celles-ci augmenteraient de [...] millions d'euros avec le projet contrefactuel et de [...] millions d'euros avec le programme (dans les deux cas, sur une période de 10 ans). Hors aide, et même si le programme et le projet contrefactuel ne peuvent pas être directement comparés dans la mesure où ils ne comportent pas d'activités communes (le projet contrefactuel relevant d'une approche à bas champs magnétiques), l'accroissement net de ces dépenses atteint ainsi 97 millions d'euros.
- (73) Cet effort accru de R&D implique naturellement une augmentation des moyens humains qu'y sont directement consacrés, non seulement au sein de Guerbet (un total de [...] années homme, dont [...] en R&D, à titre d'emplois permanents) comme également au niveau de ses partenaires et sous-traitants, et ceci dans la mesure où presque la moitié des activités concernées (correspondant à environ 48% des coûts éligibles) devrait être externalisée. A ceci s'ajoutera encore la création de quelques emplois non-permanents (estimés à [...] années homme, essentiellement du fait de la participation d'étudiants en cours de thèse ou postdoctoraux aux activités de recherche de la société), ainsi que d'ultérieures et multiples collaborations hospitalières au cours des essais cliniques.

(74) A ce stade de son analyse, la Commission constate qu'ISEULT-INUMAC aura un effet significatif sur les dépenses de R&D et les effectifs de Guerbet. Dans le cadre de son examen approfondi, la Commission doit cependant vérifier si l'aide qui sera versée à Guerbet est à l'origine de ces indicateurs positifs. En d'autres termes, la Commission doit vérifier si Guerbet n'aurait pas entrepris le programme même en l'absence d'aide. Pour cette raison, elle a également examiné si ISEULT-INUMAC "sans aide" répond aux critères de décision utilisés par Guerbet pour lancer un projet de R&D.

Analyse financière et niveaux de risque et de rentabilité

(75) Les autorités françaises ont remis à la Commission les plans d'affaires du programme ISEULT-INUMAC avec et sans aide, lesquels sont basés sur une estimation des retours financiers sur les ventes de l'une des molécules NCE2, NCE3 ou NCE4 au cours de la période 2016-2025¹⁹, ainsi que du projet contrefactuel. Elles lui ont également fourni différents éléments permettant de comparer la rentabilité du programme avec celle du projet contrefactuel sur base des indicateurs préconisés dans l'encadrement R&D&I pour évaluer l'effet d'incitation d'une aide, dont notamment le taux de rentabilité interne (TRI) et la valeur actualisée nette (VAN). A cette fin, le calcul des TRI a été limité à [...] ans après l'éventuelle mise sur le marché de la molécule concernée (prévue pour 2016), ce qui correspond à la durée moyenne de validité des brevets y relatifs, tandis qu'un taux de [...] % (correspondant au coût moyen pondéré du capital de Guerbet) a été utilisé pour tous les calculs d'actualisation.

Tableau 5: Comparaison financière d'ISEULT-INUMAC avec le projet contrefactuel selon différents scénarios (% , k€)

	Scénario pessimiste		Scénario médian		Scénario optimiste	
	TRI	VAN	TRI	VAN	TRI	VAN
Projet contrefactuel	[5 à 10%]	[-5000 à 0]	[10 à 15%]	[10000 à 20000]	[10 à 15%]	[25000 à 35000]
Iseult-Inumac sans aide	[5 à 10%]	[-15000 à -10000]	[10 à 15%]	[25000 à 35000]	[15 à 20%]	[60000 à 100000]
Iseult-Inumac avec aide	[5 à 10%]	[-5000 à 0]	[10 à 15%]	[25000 à 35000]	[15 à 20%]	[60000 à 100000]

(76) Tel qu'il découle du tableau ci-dessus, ISEULT-INUMAC sans aide est clairement moins intéressant que le projet contrefactuel dans le scénario pessimiste du plan d'affaires (correspondant à des ventes relativement faibles de NCE3 – comprises entre [...] millions d'euros en 2016 et [...] millions d'euros en 2025), à la fois en termes de TRI (lequel serait par ailleurs toujours inférieur au coût du capital pour la société) et de VAN. La même conclusion ne semble toutefois pas pouvoir être tirée en ce qui concerne le scénario médian (correspondant à la moyenne arithmétique des scénarios médians des ventes pour chaque molécule), et moins encore en ce qui concerne le scénario optimiste (correspondant à des ventes relativement élevées de NC4 – comprises entre [...] millions d'euros en 2016 et [...] millions d'euros en 2025). Dans ces deux cas, les indicateurs de rentabilité communiqués par les autorités françaises

¹⁹ Tel que signalé auparavant, et compte tenu en particulier du taux d'attrition observé dans le secteur pharmaceutique, il est généralement admis qu'une seule de ces molécules passerait avec succès par les phases finales des essais cliniques. En outre, dans la mesure où le programme ne couvre que les étapes initiales du développement de nouveaux agents de contraste ciblés (NCE1) qui ne seront en tout état de cause commercialisés avant 2021, ceux-ci ne sont pas pris en considération dans l'analyse financière.

seraient en effet toujours plus élevés pour le programme ISEULT-INUMAC (avec ou sans aide) que pour le projet contrefactuel.

- (77) Ceci nonobstant, la Commission relève à cet égard que les dits indicateurs ne peuvent cependant être perçus que comme une première étape vers une comparaison effective des différents scénarios du projet contrefactuel et du programme ISEULT-INUMAC, et ceci dans la mesure où ils ne tiennent compte que de certains risques auxquels est confronté le programme. En effet, tous les calculs ont été réalisés en partant d'une issue favorable des activités de R&D, conformément à l'hypothèse selon laquelle une molécule NCE à très hauts champs parmi les trois sera un succès technologique débouchant sur une commercialisation, alors qu'ISEULT-INUMAC présente un niveau de risques bien plus important que le projet contrefactuel, lequel ne constitue nullement une option de repli en cas d'échec technologique ou commercial du programme. Pour refléter ce différentiel de risques, il conviendrait dès lors d'inclure une prime de risque dans le taux d'actualisation des scénarios ISEULT-INUMAC.
- (78) Même si, faute de données historiques exploitables dans le domaine de l'imagerie médicale à hauts champs, il n'est pas possible de modéliser de façon précise les risques technologiques auxquels Guerbet est confrontée dans ISEULT-INUMAC, l'éventualité d'un échec technologique de toutes les molécules étudiées dans le programme peut néanmoins être utilement intégrée dans l'analyse financière. En effet, la probabilité d'échec technologique de chaque NCE étant de 2/3 au regard du modèle d'attrition retenu, celle d'échec technologique cumulé des trois molécules peut alors être évaluée à $(2/3)^3$ (soit 8/27, ou environ 30%), ce qui est loin d'être négligeable. Ce scénario d'échec technologique total, qui sur le plan des coûts de R&D pourrait se traduire par l'échec d'une première molécule en phase I des essais cliniques, suivi par l'échec d'une deuxième molécule en phase IIa et finalement par l'échec (au lieu de la réussite) de la molécule qui serait entrée en phase III²⁰, impliquerait pour Guerbet des pertes considérables, avec des VAN négatives de 65,234 millions d'euros sans aide et de 52,590 millions d'euros avec aide.
- (79) Ceci étant, une comparaison plus pertinente de la rentabilité attendue du programme avec celle du projet contrefactuel peut être menée moyennant le calcul des VAN des différents scénarios, après ajustement par intégration de la possibilité d'échec technologique total. Lorsque les probabilités respectives du scénario de succès technologique autrement pris en compte dans les plans d'affaires (19/27, soit environ 70%) et d'un scénario d'échec total (8/27, soit environ 30%) sont prises en considération, le programme ISEULT-INUMAC (avec ou sans aide) reste clairement moins attractif que le projet contrefactuel tant dans le scénario pessimiste que dans le scénario médian du plan d'affaires. En outre, même dans le scénario optimiste le programme ne devient que marginalement plus intéressant que le projet contrefactuel, alors que ce scénario optimiste n'a que 1/9 (soit environ 11%) de probabilités de se matérialiser, sous réserve de succès technologique préalable.

Tableau 6: Comparaison de la VAN ajustée d'ISEULT-INUMAC avec le projet contrefactuel selon différents scénarios (k€)

²⁰ A titre illustratif, et tout en notant que les probabilités de succès d'un produit thérapeutique et d'un agent de contraste sont *a priori* différentes, les autorités françaises rappellent dans ce contexte que la probabilité d'échec d'un médicament en phase III serait d'environ 45%, ce qui démontrerait la nécessité d'inclure un scénario d'échec technologique total dans les calculs de la VAN du programme.

	Scénario pessimiste	Scénario médian	Scénario optimiste
Projet contrefactuel	[-5000 à 0]	[10000 à 20000]	[30000 à 40000]
Iseult-Inumac sans aide	[-30000 à -20000]	[0 à 10000]	[30000 à 40000]
Iseult-Inumac avec aide	[-20000 à -10000]	[0 à 10000]	[40000 à 50000]

- (80) Finalement, il est à noter que le programme conjugue les risques propres à la découverte et au développement pharmaceutique d'agents de contraste utiles à hauts champs, eux-mêmes supérieurs aux risques classiques qui caractérisent le développement de toute nouvelle molécule à but thérapeutique ou diagnostique, aux risques liés au développement et à l'utilisation des équipements appropriés. En particulier, le succès commercial des agents de contraste envisagés dans ISEULT-INUMAC dépend en effet d'une autre variable critique, qui est celle de la disponibilité d'un parc installé de machines commerciales IRM à hauts champs (typiquement de 7 à 9 T) en nombre suffisant et qui fait encore défaut actuellement. Contrairement au projet contrefactuel, le programme est ainsi confronté à un risque technologique et commercial systémique qui va bien au-delà des risques technologiques et commerciaux inhérents au développement de nouveaux agents de contraste et qui inclut notamment la possibilité d'échec des travaux menés sous ses lots 1 et 2, dont certains sont positionnés à des stades très en amont sur l'échelle des niveaux de maturité des technologies ("Technology Readiness Level" – TRL – 2, 3 et 4, correspondant à un environnement de laboratoire).
- (81) Dans la mesure où les risques associés au programme sont bien supérieurs à ceux qui caractérisent le projet contrefactuel, sans que la société ne soit capable de tous les appréhender de façon satisfaisante que ce soit de manière quantitative ou qualitative, les niveaux de rentabilité d'ISEULT-INUMAC ne semblent donc pas suffisants pour inciter Guerbet à poursuivre le programme en l'absence d'aide.

Processus de décision du bénéficiaire

- (82) En tout état de cause, et selon les autorités françaises, le processus décisionnel de Guerbet en matière de projets de R&D n'est pas seulement, ni même essentiellement basé sur des critères financiers. En particulier, au stade de l'entrée en développement qui caractérise les trois nouveaux agents de contraste visés par le programme ISEULT-INUMAC, Guerbet ne réalise qu'un calcul préliminaire de VAN, et assoit ses décisions provisionnelles d'investissement en R&D plutôt sur la base d'un ensemble de critères de nature principalement qualitative et dont ce calcul préliminaire n'est qu'un élément, en s'étant au préalable assuré que le coût des recherches envisagées ne mettra pas en danger l'équilibre financier global de la société. A cette fin, les différents projets sont évalués selon des dimensions relatives à l'existence d'un besoin médical non satisfait (une forte demande devrait être anticipée pour un nouveau produit techniquement satisfaisant), à l'émergence d'une innovation technologique (avec les opportunités, mais aussi les risques que cela comporte par rapport à la concurrence), au caractère novateur du produit considéré (en vue de l'image de la société vis-à-vis des radiologues), aux possibilités d'implantation géographique (notamment dans des zones où l'entreprise ne serait pas suffisamment représentée), à la stratégie de production industrielle (synergies dans l'outil de production pour le portefeuille de produits de l'entreprise), et aux

spécificités techniques du produit en question (notamment difficultés de transposition industrielle)²¹.

- (83) Ceci étant, ce n'est qu'au stade de la phase III des essais cliniques (soit au plus tôt un an et demi avant la commercialisation), lorsque des évaluations fiables de l'indication, de la place dans l'arbre diagnostique, du service médical rendu et du prix potentiel des produits concernés sont connus avec suffisamment de précision, que des calculs plus fins de VAN sont effectués par Guerbet et que des projections d'affaires de la société sont réalisées à cinq ans dans le cadre d'un Plan à Moyen Terme (PMT). Alors que la phase de R&D qui se déroule entre le moment de l'identification provisionnelle d'un nouveau produit et son éventuelle commercialisation dure environ une dizaine d'années, le PMT est ainsi l'outil fondamental de prise de décisions chez Guerbet. En effet, une très grande liberté est accordée aux premières étapes de recherche, puisqu'il s'agit alors d'explorer de nouveaux concepts scientifiques et technologiques sans préjudice de subséquents changements de direction, et ce n'est qu'en toute fin de processus (après les essais cliniques de phase III) que le produit en question, entendu au sens de la commercialisation, est réellement déterminé.
- (84) Assurément, ce processus pourrait être légèrement modifié dans certains cas, et notamment lorsque l'ampleur du projet sous examen et ses enjeux seraient d'importance majeure. Malgré cela, un programme comme ISEULT-INUMAC, qui implique la réalisation des modèles et des plans d'affaires sur une période d'une vingtaine d'années avec un niveau d'incertitude assez fort, ne serait cependant pas réalisé sans aide, et ceci pour plusieurs raisons:
- d'une part, Guerbet dispose d'une alternative crédible, réaliste et significativement moins coûteuse (le projet contrefactuel) qui lui permettrait de développer le meilleur des trois agents de contraste identifiés en vue d'applications IRM à bas champs (typiquement 1,5 à 3 T). Au vu de ses projections de marché, la société se focaliserait ainsi, et tout d'abord, sur le développement de la molécule NCE2 pour l'indication de [...], ce qui lui permettrait par ailleurs de stabiliser son budget de R&D à un niveau correspondant à environ 9,5 à 10% du chiffre d'affaires;
 - d'autre part, et tel que mentionné auparavant, la réalisation d'ISEULT-INUMAC sans aide impliquerait au minimum l'internalisation de l'ensemble des coûts du lot 3 du programme, ainsi qu'une partie importante des coûts des travaux engagés par le CEA dans le lot 1. Selon les autorités françaises, ces coûts supplémentaires peuvent être estimés à environ 60 millions d'euros, ce qui correspond à plus du double du montant total des dépenses R&D de Guerbet en 2007, et ne pourraient vraisemblablement pas être financé en propre par l'entreprise;
 - finalement, sans aide Guerbet n'aurait aucune incitation à s'engager dans un programme dont les livrables ultimes sont prédéterminés pour une période de dix ans²², ce qui constituerait par ailleurs un horizon temporel pour le moins inhabituel tant sur le plan technique que managérial de ses processus de R&D, et ceci d'autant plus que la société limiterait ainsi drastiquement toute marge de manœuvre

²¹ Cette approche méthodologique a d'ailleurs été formalisée par Guerbet dans sa procédure I000885B datée de 2002 et intitulée "Dossier de Synthèse pour prise de décision aux jalons-clés du processus de développement/lancement de produit".

²² A titre d'exemple, il peut être noté à cet égard que des synopsis ont été réalisés pour tous les essais cliniques prévus dans le programme, alors que la pratique de la société consiste à attendre le succès de la phase clinique précédente et les informations qui en découlent avant d'élaborer les phases suivantes.

éventuelle par rapport au déroulement des différentes étapes de la recherche (notamment en fonction des avancées de ses propres équipes ou plus généralement de l'ensemble de la communauté scientifique) sans pouvoir nullement s'approprier les externalités qui en découleront.

- (85) Au vu de son processus de décision interne, et compte tenu des caractéristiques du programme, ISEULT-INUMAC ne serait donc pas entrepris par Guerbet qui réaliserait plutôt le projet contrefactuel.

Evaluation continue

- (86) La Commission considère comme positif au regard de l'effet d'incitation qu'une évaluation continue de l'état d'avancement du programme soit prévue. Dans le cadre d'ISEULT-INUMAC, Guerbet et l'AII ont mis en place un système de contrôle continu et ont également défini des jalons décisionnels qui pourraient par ailleurs mener à l'arrêt de certains lots du programme en cas d'échec prévisible.
- (87) Le contrôle des activités du programme se concentrera sur les points suivants: revue des programmes ciblés (e.g. Alzheimer) avant le commencement des recherches sur les agents de contraste ciblés; démonstration de la faisabilité du supraconducteur; démonstration de la faisabilité du nouveau concept d'aimant supraconducteur; mise en place des outils pour l'étude d'agents de contraste à hauts champs; et revue des programmes avant leur entrée en phase clinique.
- (88) Dans ce cadre, Guerbet, le chef de file, fournira des rapports périodiques à l'AII quant à l'état d'avancement du programme. Des réunions régulières seront en outre organisées avec tous les partenaires afin d'effectuer une revue complète du programme. Les grandes étapes propres à chaque lot ainsi que les 5 jalons décisionnels prédéfinis permettront d'assurer le suivi du programme et, le cas échéant, de le réorienter. Le contrat de consortium permet ces révisions et, si nécessaire, l'arrêt des travaux menés dans chaque lot de recherche, notamment pour des raisons techniques. De plus, une revue de l'ensemble du projet de coopération franco-allemand est également planifiée.

3.4.3.3. Conclusion sur l'effet d'incitation de l'aide

- (89) Etant donné les caractéristiques du programme ISEULT-INUMAC il ne serait vraisemblablement pas mené par Guerbet en l'absence d'incitation publique. Sans aide, l'entreprise se rabattrait plutôt sur le développement séquentiel d'agents de contraste à bas champs, s'orientant ainsi vers des solutions plus sûres et moins coûteuses qui lui permettraient en particulier de continuer à mener ses activités courantes de R&D dans un cadre bien moins ambitieux et selon un schéma conventionnel. Par conséquent, au vu de l'analyse menée au niveau de Guerbet, qui corrobore par ailleurs les conclusions tirées à la section 3.4.1 de la présente décision concernant les défaillances de marché, la Commission estime que l'aide a un effet d'incitation au sens du point 7.3.3 de l'encadrement R&D&I.

3.4.4. Proportionnalité de l'aide

- (90) L'analyse de la proportionnalité des aides d'Etat à la R&D est réalisée tout d'abord au moyen des conditions formelles prévues par la section 5.1 de l'encadrement R&D&I. Le respect de ces conditions est analysé dans le paragraphe 3.4.4.1 de la présente décision, concernant les catégories de recherche et les coûts éligibles, dans le paragraphe 3.4.4.2, concernant les intensités d'aide et dans le paragraphe 3.4.4.3,

concernant les modalités de remboursement des avances. L'encadrement R&D&I précise qu'indépendamment des critères visés au chapitre 5, des informations complémentaires sont nécessaires pour démontrer la proportionnalité des aides supérieures à 10 millions d'euros. En conformité avec le point 7.3.4 de l'encadrement R&D&I, la Commission analyse donc dans le paragraphe 3.4.4.5 de la présente décision, dans quelle mesure l'aide accordée à Guerbet est limitée au minimum nécessaire. Enfin, le respect des règles de cumul précisées au chapitre 8 de l'encadrement R&D&I est vérifié au paragraphe 3.4.4.4.

3.4.4.1. Catégories de recherche et coûts éligibles

- (91) Conformément au point 5.1.1 de l'encadrement R&D&I, la Commission s'est référée à sa propre pratique pour vérifier la répartition des activités de R&D entre les catégories de recherche industrielle et de développement expérimental. L'examen de la description détaillée des travaux réalisés dans chacun des lots du programme permet à la Commission de conclure que la répartition proposée par les autorités françaises correspond bien aux définitions données aux points 2.2 f) et g) de l'encadrement R&D&I.
- (92) La Commission a aussi vérifié que les coûts éligibles proposés par les autorités françaises sont bien conformes aux coûts répertoriés dans le point 5.1.4 de l'encadrement R&D&I:
- les dépenses de personnel correspondent aux chercheurs, techniciens et autres personnels d'appui dans la mesure où ils sont employés pour le programme ISEULT-INUMAC;
 - le coût des instruments et du matériel est retenu dans la mesure où et aussi longtemps qu'ils sont utilisés pour le programme;
 - la sous-traitance couvre les coûts de la recherche contractuelle, coûts des services de consultants et des services équivalents utilisés exclusivement pour le programme;
 - les frais généraux se limitent aux frais généraux additionnels supportés directement du fait du programme;
 - les autres frais d'exploitation sont retenus dans la mesure où ils sont supportés uniquement du fait de l'activité menée dans le cadre du programme.

3.4.4.2. Intensité des aides

- (93) Pour les travaux de recherche industrielle, l'aide est accordée sous forme de subvention à Guerbet, avec une intensité de 50%. Cela est conforme aux dispositions établies au point 5.1.2 de l'encadrement R&D&I.
- (94) Pour les travaux de développement expérimental, l'aide accordée à Guerbet sous forme d'avance remboursable est de 50% des coûts éligibles. Cela est conforme aux intensités d'aide prévues au point 5.1.5 de l'encadrement R&D&I. En effet, d'une part, cela respecte le taux maximum de 55% autorisé par l'encadrement (40% de taux de base, augmentés de 15 points de pourcentage de prime pour coopération effective) et d'autre part, les règles concernant les modalités de remboursement sont respectées:
- en ce qui concerne la coopération effective, ISEULT-INUMAC répond aux conditions du point 5.1.3.b) ii) de l'encadrement R&D&I, dans la mesure où cette coopération implique une entreprise et un organisme de recherche, et que ce dernier

supporte au moins 10% (dans le cas d'espèce, un tiers) des coûts éligibles du programme et a le droit de publier les résultats issus de recherches qu'il aura lui-même effectuées²³;

- en ce qui concerne les modalités de remboursement, en cas d'issue favorable du programme l'avance est remboursée à un taux d'intérêt au moins égal au taux applicable à la lumière de la communication de la Commission concernant la méthode de fixation des taux de référence et d'actualisation²⁴, et la définition de l'issue favorable déclenchant le remboursement de l'avance est établie sur base d'hypothèses prudentes et raisonnables. En outre, dans l'hypothèse d'une réussite allant au-delà de l'issue favorable prédéfinie, l'Etat membre concerné peut continuer d'exiger des versements au-delà du remboursement du montant de l'avance, y compris des intérêts au taux de référence prévu par la Commission, tandis qu'en cas d'échec du programme l'avance ne sera remboursée que proportionnellement à son degré de réussite.

3.4.4.3. Modalités de remboursement des avances

- (95) Les modalités générales de remboursement des avances sont décrites au paragraphe 2.3.2 de la présente décision. En ce qui concerne Guerbet en particulier, ces modalités sont établies en admettant qu'un seul des agents de contraste étudiés dans ISEULT-INUMAC (NCE2, NCE3 ou NCE4) progressera jusqu'à la phase III des essais cliniques et pourrait ainsi être commercialisé dès 2016. Ceci étant, les remboursements sont basés sur les ventes annuelles totales de l'agent de contraste concerné, dans toutes ses indications possibles et pendant les [...] ans qui suivront sa mise en commercialisation (soit 2016- [...]). Guerbet versera ainsi à l'AI [...] % de la valeur des ventes tant que celles-ci resteraient inférieures à [...] millions d'euros par an (montant en-dessous duquel le programme aboutirait sur un échec commercial), [...] % de cette valeur lorsque les ventes seraient comprises entre [...] et [...] millions d'euros par an, et [...] % au cas où elles dépasseraient [...] millions d'euros. Ces remboursements s'arrêteront toutefois avant la fin de la période de [...] ans soit au cas où leur montant total aura atteint [...] millions d'euros (ce qui pourrait se vérifier en [...] en cas de concrétisation du scénario optimiste), soit au cas où le chiffre d'affaires global demeurerait inférieur à [...] millions d'euros et qu'il diminuerait d'au moins [...] % par an pendant deux années consécutives.
- (96) Les autorités françaises ont remis des prévisions de production et de ventes, et donc de remboursement des avances, et ont démontré que ces prévisions avaient été établies sur la base d'hypothèses prudentes et raisonnables. En particulier, les hypothèses utilisées pour élaborer les différents scénarios se basent sur des données d'épidémiologie et des prévisions relatives à la population ayant accès à une imagerie IRM et éligible à un examen avec injection d'agent de contraste, ainsi que sur des études concernant les taux de pénétration et prix des agents en cause qui transposent au domaine des hauts champs l'expérience acquise par Guerbet en matière d'agents de contraste IRM à bas champs. En outre, en limitant les remboursements à [...] ans post commercialisation (période qui correspond à la durée classique de protection des produits pharmaceutiques), les

²³ Par ailleurs, et notamment lorsque la totalité du projet de coopération franco-allemand est prise en compte, ISEULT-INUMAC répond également aux conditions du point 5.1.3.b) i) de l'encadrement R&D&I, dans la mesure où il implique une coopération transnationale entre entreprises indépendantes et qu'aucune d'entre elles ne supporte plus de 70% des coûts éligibles.

²⁴ JO C 273 du 9.9.1997, p. 3.

autorités françaises se sont alignées sur les pratiques en vigueur dans le secteur, tout en assurant qu'il est entièrement réaliste de s'attendre à ce que les avances soient intégralement remboursées dans le scénario nominal.

- (97) En effet, en actualisant les avances qui seront versées à Guerbet pendant la durée du programme et leurs remboursements avec un taux de 4,36%, lequel était le taux d'actualisation communautaire de référence en vigueur pour la France entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2006, les valeurs actualisées des remboursements sont au moins égales à celles des avances, soit 10,642 millions d'euros, dans le scénario médian du plan d'affaires et quelle que soit la molécule commercialisée en cas de succès technologique du programme (NCE2, NCE3 ou NCE4).

Tableau 7: VAN de l'avance et des remboursements (k€)

Produit commercialisé	VAN de l'avance remboursable	VAN des remboursements dans le scénario médian
NCE2	10642	[11000 à 20000]
NCE3		[11000 à 20000]
NCE4		[11000 à 20000]

- (98) Tel qu'il apparaît dans le tableau ci-dessus, les modalités prévues par l'AII conduisent en outre à un remboursement supérieur en cas de réussite allant au-delà du scénario nominal, incluant un intéressement qui va au-delà du remboursement du principal et des intérêts. Finalement, en cas de succès partiel, le remboursement sera corrélatif au degré de réussite du programme, et couvrira dans tous les cas une proportion importante des avances. Ceci étant, toutes les conditions prévues par le point 5.1.5 de l'encadrement R&D&I sont respectées.

3.4.4.4. Cumul

- (99) A ce stade, il n'est pas prévu que les bénéficiaires reçoivent d'autres aides publiques pour ISEULT-INUMAC que le financement apporté par l'AII. Néanmoins, les bénéficiaires de l'aide sont dans l'obligation de déclarer toutes autres aides publiques éventuellement reçues au titre du programme, avant l'octroi de l'aide et avant le versement du solde. Dans l'hypothèse d'un cumul, le soutien de l'AII serait réajusté. Les règles de cumul définies au chapitre 8 de l'encadrement R&D&I sont donc respectées.

- (100) Dans la mesure où Guerbet est par ailleurs impliqué dans le projet européen MediTrans, il a été vérifié que ce projet ne comporte aucune zone de chevauchement avec ISEULT-INUMAC.

3.4.4.5. Aide limitée au minimum

- (101) Les points précédents permettent de conclure que l'aide attribuée à Guerbet respecte les conditions formelles prévues par la section 5.1 de l'encadrement R&D&I. Elle semble donc proportionnée. Dans le cadre de l'examen approfondi de l'aide attribuée à Guerbet, les autorités françaises ont présenté des informations complémentaires garantissant que l'aide octroyée à ce bénéficiaire est limitée au minimum nécessaire, tel que requis par le point 7.3.4 de l'encadrement R&D&I.

- (102) Guerbet recevra une aide totale de 34,306 millions d'euros qui se répartit entre 21,021 millions d'euros sous forme de subvention pour ses travaux de recherche industrielle et 13,285 millions d'euros sous forme d'avance remboursable pour ses travaux de

développement expérimental. La Commission prend note du choix des autorités françaises de privilégier l'instrument des avances remboursables, plutôt que des subventions, pour les activités de R&D les plus proches du marché.

(103) A cet égard, la Commission note en premier lieu que les avances remboursables induisent, de par leur construction, moins de distorsions que les autres formes d'aides communément utilisées. En effet, dans un scénario de succès commercial médian, le bénéficiaire rembourse au moins la totalité de l'avance, y compris les intérêts d'actualisation. Si le succès commercial du produit issu du programme de R&D dépasse l'issue favorable définie sur base d'une hypothèse prudente et raisonnable, le bénéficiaire verse à l'Etat membre un intéressement en complément. En revanche, si le programme de R&D ne débouche pas sur un succès commercial, soit en raison d'un échec technologique, soit pour des raisons commerciales, le bénéficiaire ne rembourse qu'une partie de l'avance, proportionnée à un tel succès partiel. Dans ce cas, les distorsions de concurrence seront cependant aussi plus limitées puisque le programme n'aura que partiellement abouti à la commercialisation de nouveaux produits et que le marché aura donc été moins perturbé. En tout état de cause, le remboursement de l'avance limite la distorsion de concurrence induite par l'aide.

(104) Plus précisément en cas de succès commercial médian, Guerbet remboursera au moins un montant de [11 à 20] millions d'euros en valeur actualisée au taux de 4,36%. Cela signifie qu'en cas de succès commercial raisonnable, Guerbet remboursera au moins la totalité de l'aide reçue sous forme d'avances remboursables, et ceci en dépit du fait que nombre d'activités qui ne seront pas aidées doivent encore être entreprises, y compris en dehors du cadre du programme. En effet, il convient de noter que l'aide ne porte que sur une série de travaux qui sont strictement nécessaires à la démonstration de la faisabilité et de l'utilité d'agents de contraste à hauts champs, sans pour autant couvrir la totalité des coûts de R&D y afférents (environ 34 millions d'euros ne sont ainsi pas considérés comme éligibles au lot 3 du programme), et qu'aucune tâche d'industrialisation supplémentaire n'a été retenue dans l'assiette éligible à l'aide, même si des investissements importants seront encore nécessaires avant l'éventuel lancement commercial des produits²⁵.

(105) En conclusion, la Commission estime que l'aide accordée à Guerbet est proportionnée.

3.5. Distorsion de la concurrence et des échanges

(106) La section 7.1 de l'encadrement R&D&I précise que l'examen approfondi des aides d'un montant élevé a pour objet de garantir qu'elles ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'elles contribuent bien à ce dernier, sans pour autant prévoir d'analyse approfondie de l'impact sur la concurrence et les échanges des aides à la recherche industrielle dont le montant est inférieur à 10 millions d'euros et qui sont conformes aux critères de compatibilité de ses chapitres 5, 6 et 8. La Commission se limite ainsi à l'appréciation des potentielles distorsions de la concurrence et des échanges sur les marchés affectés par les aides attribuées à Guerbet.

²⁵ Outre des phases cliniques supplémentaires en vue de la préparation des dossiers réglementaires et des études de marché pour vérifier la pertinence de la réponse apportée au besoin médical identifié, le seul coût de création ou adaptation des outils de production est ainsi estimé à environ [...] millions d'euros qui devront être déboursés par Guerbet deux ans avant le lancement commercial.

3.5.1. Identification des marchés affectés

- (107) Le marché des agents de contraste pour l'imagerie médicale est un marché mondial qui pesait environ 6 milliards d'euros en 2007, et comprend l'ensemble des produits adaptés aux quatre types d'imagerie les plus représentatifs: IRM (utilisant l'effet d'un champ magnétique sur le *spin* des protons), médecine nucléaire (reposant sur l'utilisation de traceurs radioactifs et normalement associée à la tomographie par émission de positrons – TEP), rayons X (y compris la tomodensitométrie - scanner CT) et ultrasons (ou échographie). Les principaux acteurs, représentant plus de 85% dudit marché, étaient alors General Electric Healthcare (Etats Unis), Bayer Healthcare (Allemagne), Bristol-Myers Squibb (Etats Unis), Covidien (auparavant Ticko-Mallinckrodt, Etats-Unis), Bracco (Italie), Guerbet (France) et E-Z-EM (Etats-Unis)²⁶.
- (108) Au vu des objectifs technologiques du programme ISEULT-INUMAC, et compte tenu de la non substituabilité des différents types d'agents de contraste, les autorités françaises estiment cependant que le marché potentiellement affecté par l'aide apportée à Guerbet serait celui du segment des agents de contraste pour l'IRM, que se partagent Bayer Healthcare (44%), General Electric Healthcare (27%), Bracco (16%), Guerbet (9%) et Covidien (4%). Ce marché, dont la dimension géographique serait également mondiale, était évalué à quelques 920 millions d'euros en 2007 (dont environ 740 millions pour les trois principales zones géographiques – Europe, Etats-Unis et Japon), avec un taux prévu de croissance annuelle de l'ordre de 7,5% sur l'ensemble de la période 2004-2010²⁷.
- (109) Plus spécifiquement, les autorités françaises considèrent que la structure du marché pertinent peut être utilement analysée par rapport à la seule catégorie des agents de contraste IRM dits "non spécifiques", généralement à base de gadolinium et administrés essentiellement sous forme de solution injectable par voie veineuse, lesquels sont utilisés pour l'imagerie de nombreux organes et fonctions (e.g. système nerveux central, abdomen, angiographie corps entier)²⁸. D'après les chiffres publiés par les fabricants, les principaux acteurs actifs sur le marché des agents de contraste IRM y distribuent principalement sept produits non-spécifiques, lancés entre 1988 et 2000: Magnevist (Bayer Healthcare) représentant 42% du marché mondial en 2007, Omniscan (General Electric Healthcare) avec 27%, Multihance (Bracco) et Dotarem (Guerbet) avec 9% chacun, Prohance (Bracco) avec 7%, Optimark (Covidien) avec 4% et Gadovist (Bayer Healthcare) avec 2%.

²⁶ La division d'imagerie de Bristol-Myers Squibb, active dans les domaines de la médecine nucléaire et ultrasons, a été cédée à Avista Capital Partners en janvier 2008 et opère depuis lors sous la désignation Lantheus Medical Imaging. En outre, la société E-Z-EM, active dans le domaine des rayons X, a été rachetée par Bracco en avril 2008.

²⁷ Voir "Opportunities in global medical devices and diagnostics", Health Research International (Medtech Insight, 2006). A cet égard, il est à noter que des taux de croissance d'environ 14% par an étaient anticipés à l'échelle européenne, pour la même période, par Frost&Sullivan ("The European contrast media and radiopharmaceutical markets", 2004). Les dites perspectives de croissance ne tiennent cependant pas compte du fait que seulement 30% à 40% des examens IRM sont à présent réalisés avec injection de produits de contraste, ce qui d'une part dénote bien le caractère essentiellement anatomique de l'imagerie actuelle et, d'autre part, est susceptible de sous-estimer le potentiel de développement des marchés concernés.

²⁸ A côté de cette catégorie, des produits dits "spécifiques" (dédiés à l'imagerie d'organes précis, comme le foie ou le tractus gastro-intestinal) peuvent également être identifiés. Puisque la valeur globale de ce sous-marché serait inférieure à 10 millions d'euros, celui-ci peut cependant être négligé sans que les conclusions de l'analyse de l'impact de l'aide sur la concurrence et les échanges ne soient affectées.

- (110) Selon les autorités françaises, Guerbet aurait à présent une part de marché des agents de contraste IRM "non spécifiques" de l'ordre de 19% en Europe et envisagerait d'y attendre environ [...] % à l'horizon 2025, d'une part grâce à d'importants efforts promotionnels et commerciaux, et à la stabilité du Dotarem (supérieure aux autres chélates de gadolinium) qui réduirait le risque d'apparition de néphropathies fibrosantes systémiques chez les insuffisants rénaux, et d'autre part grâce au lancement d'un nouveau produit (Sinerem) pour l'imagerie des ganglions chez les patients souffrant de cancer dans le cadre du bilan d'extension tumoral. Dans la mesure où les marchés des agents de contrastes IRM présents et futurs peuvent théoriquement se décomposer aussi en fonction des champs magnétiques des appareils IRM pour lesquels ces agents sont adaptés, les autorités françaises considèrent cependant que l'aide apportée à Guerbet ne serait pas susceptible d'affecter les marchés existants de manière significative. En effet, l'aide concerne le développement d'agents de contraste pour l'IRM à hauts champs et ce nouveau marché, dans lequel Guerbet viserait une part d'environ [...] % en 2025 et que les produits actuels ne sont guère susceptibles de pénétrer, reste à créer.
- (111) Dans ce contexte, les autorités françaises signalent finalement que toute entreprise active dans le marché des agents de contraste pour l'imagerie médicale pourrait entrer sur le segment des agents de contraste IRM sans aucun obstacle majeur, et que les grandes entreprises américaines seraient en principe dans une position favorable pour bénéficier des retombées de recherches financées par les pouvoirs publics américains via les programmes du National Institute of Health (NIH) et notamment de son National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). En effet, depuis 2002 on recenserait plus de 150 brevets déposés avec la mention "*This invention was made with Government support under NIH grant*" et le PIB, un nouveau produit d'imagerie PET développé par l'Université de Pittsburgh, a été licencié à General Electric Healthcare, tandis que le Cardiolite, un des produits majeurs sur le marché de la médecine nucléaire, a été licencié à Bristol-Myers Squibb par l'Université de Stanford.
- (112) Conformément à la section 7.4 de l'encadrement R&D&I, l'aide accordée à Guerbet serait susceptible de fausser la concurrence sur les marchés affectés de trois manières distinctes, analysées successivement dans les paragraphes 3.5.2, 3.5.3 et 3.5.4 ci-dessous:
- elle pourrait fausser les incitants dynamiques des opérateurs à investir;
 - elle pourrait créer ou maintenir des positions de pouvoir de marché;
 - elle pourrait perpétuer une structure de marché inefficace.

3.5.2. *Distorsion des incitants dynamiques*

- (113) L'encadrement R&D&I indique que la principale préoccupation que soulèvent les aides à la R&D en faveur des entreprises concerne leur capacité à fausser les incitants dynamiques des entreprises concurrentes à investir. En effet, la probabilité de succès des activités de R&D augmentant avec l'octroi d'une aide, l'entreprise pourrait accroître sa présence sur le marché visé et, de ce fait, inciter les concurrents à réduire leurs plans d'investissements initiaux sur ce marché (effet d'assèchement). Dans son analyse, la Commission prend en compte notamment le montant de l'aide, la proximité du marché, la nature des procédures de sélection, l'existence de barrières à la sortie, les incitations à se disputer un marché futur, la différenciation des produits et l'intensité de la concurrence.

3.5.2.1. Montant de l'aide

- (114) L'aide à Guerbet est d'un montant total de 34,306 millions d'euros et sera versée sur une durée de huit ans, ce qui conduit à une aide annuelle moyenne de 4,288 millions d'euros. Même si un tel montant correspond à environ 15% des dépenses de R&D de Guerbet en 2007, il ne représente que 1,4% de son chiffre d'affaires et n'apparaît pas comme significatif au vu du montant global des dépenses R&D et du haut niveau d'intensité technologique qui caractérisent le secteur²⁹.

3.5.2.2. Proximité du marché / catégorie d'aide

- (115) ISEULT-INUMAC est constitué principalement d'activités de recherche industrielle (75,6%) et dans une moindre mesure de développement expérimental (24,4%). Cette prédominance de la recherche industrielle se manifeste également en ce qui concerne Guerbet pour qui les coûts éligibles dans le contexte du lot 3 du programme se divisent à 61,3%-38,7% entre activités de recherche industrielle et de développement expérimental. En principe, ces dernières sont par définition moins éloignées du marché et pourraient par conséquent avoir un impact significatif sur les incitations des concurrents à investir. Néanmoins, il faut noter que l'aide en faveur du développement expérimental est octroyée uniquement sous forme d'avances remboursables, par construction moins distortives que les autres formes d'aide, qu'elle ne porte que sur une partie des travaux envisagés et que d'autres dépenses importantes doivent également être engagées avant que les produits issus du programme ne puissent être commercialisés, ce qui rend cette aide encore moins susceptible de provoquer un quelconque effet d'assèchement.

3.5.2.3. Procédure de sélection ouverte

- (116) La Commission observe de manière favorable le fait que l'AII sélectionne ses projets dans le cadre d'un appel à projets permanent, ainsi que le fait que le programme ISEULT-INUMAC reste ouvert à d'autres partenaires, notamment si des compétences spécifiques et complémentaires apparaissent nécessaires au cours de son exécution.

3.5.2.4. Barrières à la sortie

- (117) Le point 7.4.1 de l'encadrement R&D&I indique que l'existence de barrières à la sortie peut atténuer la distorsion des incitants dynamiques. Malgré les montants élevés d'investissements qui caractérisent le secteur de la recherche médicale et la durée de ces recherches, et compte tenu en particulier du fait que le programme devrait aboutir sur une offre nouvelle, différenciée des produits existants sur les marchés concernés, cette caractéristique ne semble cependant pas particulièrement importante dans le cas d'espèce.

3.5.2.5. Incitations à se disputer un marché futur

- (118) L'aide à Guerbet concerne en particulier le développement d'agents de contraste nouveaux, adaptés aux hauts champs magnétiques. En tant que tel, cette aide pourrait

²⁹ En absence de données pour General Electric Healthcare, il peut notamment être noté que les trois autres principaux acteurs actifs dans le segment de l'IRM (Bayer Healthcare, Covidien et Bracco) affichaient un montant total de dépenses R&D dans le domaine du développement d'agents de contraste (toutes techniques combinées) d'environ 550 millions d'euros en 2007, soit quelques 20 fois plus que Guerbet.

dès lors affecter les incitations des autres acteurs industriels à se disputer un marché futur.

- (119) Dans le cas présent, la Commission estime cependant que ces risques ne sont pas très significatifs, d'une part précisément parce que le programme ISEULT-INUMAC vise à soutenir le développement d'agents de contraste d'un type nouveau, contribuant de la sorte à démontrer que les applications visées par le programme sont possibles, et d'autre part parce que le marché des agents de contraste, tant dans le domaine de l'IRM que pour l'ensemble des techniques d'imagerie, devrait lui-même connaître au niveau mondial une croissance importante dans les prochaines années. Dans la mesure où tous les acteurs pertinents sont ainsi incités à se disputer ces marchés futurs qui devraient offrir des perspectives de rentabilité pour chacun, ceci contribue à limiter le risque que l'aide ne fige les dits marchés et n'entretienne des structures inefficaces.
- (120) Finalement, et tel qu'il a été établi précédemment, Guerbet ne pourra pas s'approprier la totalité des innovations générées par ISEULT-INUMAC qui profiteront plus généralement à l'ensemble du secteur médical. En effet, une partie importante des connaissances produites par le programme devrait aussi être diffusée au-delà du périmètre de ses seuls acteurs, notamment grâce à plusieurs thèses et travaux académiques ainsi que moyennant des publications scientifiques et conférences. Ceci étant, et de par son effet de démonstration ainsi qu'en raison d'une large diffusion des résultats du programme, au lieu de dissuader l'entrée de compétiteurs dans le domaine des agents de contraste IRM à hauts champs, l'aide pourrait même entraîner davantage de recherches dans ce domaine.

3.5.2.6. Différenciation des produits et intensité de la concurrence

- (121) Si, en raison de leur adéquation à l'IRM à hauts champs, les produits éventuellement issus d'ISEULT-INUMAC se différencient des agents de contraste IRM qui sont actuellement disponibles sur le marché, ils devraient d'une part être largement utilisés en seconde intention (notamment après la détection d'une tumeur, qui aura lieu dans les machines actuelles avec les produits actuels dans le cas de la molécule NCE2, ou en vue de l'orientation du traitement des patients dans le cas de la molécule NCE3) et subiront d'autre part les effets de la concurrence en amont entre différentes modalités d'imagerie (e.g. TEP, scanner CT et ultrasons). Dans la mesure où, pour une fonction finale recherchée, il n'existe pas une solution unique mais un choix entre de multiples solutions alternatives, il peut ainsi être considéré que les agents de contraste développés dans ISEULT-INUMAC seront complémentaires d'autres méthodes de diagnostic, ce qui limite davantage les risques d'éviction du marché.
- (122) En effet, puisqu'il est actuellement possible d'utiliser d'autres techniques que l'IRM pour obtenir des informations diagnostiques comparables sur la maladie d'Alzheimer, les tumeurs cérébrales ou les accidents vasculaires cérébraux, on peut raisonnablement s'attendre à ce que d'autres méthodes puissent à l'avenir offrir des résultats similaires à ceux escomptés avec l'IRM à hauts champs. A titre d'exemple, il peut ainsi être noté que la TEP, de part sa grande sensibilité, pourrait donner des informations très spécifiques par imagerie moléculaire (notamment pour la détection des plaques amyloïdes), et qu'environ les deux tiers des brevets publiés par les différents producteurs d'agents de contraste entre 2001 et 2006 semblent concerner des produits pour des modalités comme la médecine nucléaire, les ultrasons, la fluorescence ou l'imagerie par gaz hyper-polarisés, qui pourront être directement en concurrence avec l'approche IRM. En outre, sous réserve de succès technologique, ISEULT-INUMAC

permettra l'ouverture d'un nouveau segment sur le marché des agents de contraste IRM dont l'intérêt potentiel pour les acteurs industriels concernés dépasse largement le domaine des seules applications neurologiques visées par le programme, et devrait comprendre en particulier les domaines de la cardiologie, de l'oncologie (e.g. tumeurs du sein, de la prostate, du colon), ou des fonctions respiratoires.

- (123) Ceci étant, l'aide ne semble pas comporter de risques d'assèchement des marchés, ni en ce qui concerne le maintien de l'offre actuelle d'agents de contraste IRM, ni en ce qui concerne l'engagement des principaux concurrents (actuels ou potentiels) à s'investir dans la recherche soit de solutions alternatives soit d'améliorations des solutions existantes.

3.5.2.7. Conclusion sur la distorsion des incitants dynamiques

- (124) Compte tenu en particulier du montant de l'aide accordée à Guerbet, des perspectives de croissance et de l'intensité de la concurrence sur les marchés affectés, la Commission estime que cette aide ne devrait pas induire de forte distorsion des incitants dynamiques et que les autres acteurs industriels devraient par conséquent maintenir leurs plans d'investissement en R&D dans les domaines concernés.

3.5.3. *Création de pouvoir de marché*

- (125) Les aides à la R&D peuvent avoir un effet de distorsion en renforçant ou en entretenant le degré de pouvoir de marché d'un opérateur particulier. Ce pouvoir de marché peut se traduire par une capacité à influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens pendant une période significative au détriment des consommateurs. Sur le marché des agents de contraste pour l'IRM à hauts champs, Guerbet vise des parts supérieures au seuil de 25% prévu par le point 7.4.2 de l'encadrement R&D&I. Dans son analyse, la Commission considère successivement le pouvoir de marché du bénéficiaire et la structure du marché, le niveau des barrières à l'entrée, la puissance des acheteurs, et le processus de sélection.

3.5.3.1. Pouvoir de marché du bénéficiaire et structure de marché

- (126) Dans les termes de l'encadrement R&D&I, lorsque le bénéficiaire d'une aide occupe déjà une position dominante sur un marché de produit, la mesure d'aide est susceptible de renforcer cette position en réduisant davantage la pression concurrentielle que les entreprises rivales peuvent exercer sur lui. Toutefois, dans le cas analysé, le montant de l'aide est assez réduit en comparaison avec les dépenses globales de R&D dans le secteur, et il l'est encore plus en comparaison avec la taille du secteur. En outre, il n'y a aucun produit existant qui permette de réaliser les examens diagnostiques que les produits concernés par le programme ISEULT-INUMAC devraient permettre de réaliser. De ce fait, l'aide en question n'a aucune vocation à influencer de façon substantielle la part de marché du bénéficiaire dans le segment des agents de contraste pour l'IRM³⁰.

³⁰ Dans ce contexte, la Commission relève en particulier que Guerbet viserait à terme une part d'environ [...] % du marché européen, tant en ce qui concerne le marché des produits existants (composée principalement de chélates de gadolinium non spécifiques, comme Dotarem) que le marché de nouveaux produits actuellement en développement (comme Sinerem pour l'imagerie des ganglions métastatiques dans le cancer de la prostate). Cependant, il s'agit dans ce cas d'un objectif stratégique de la société qui pourrait éventuellement

(127) En effet, même si Guerbet vise une part de [...] % de l'éventuel nouveau marché des agents de contraste IRM à hauts champs au niveau de l'espace économique européen en 2025, cette valeur, laquelle semble par ailleurs refléter une dynamique industrielle classique dans l'industrie pharmaceutique, ne représenterait en 2025 qu'environ [...] % de la valeur anticipée du marché des agents de contraste pour l'IRM en 2010 (dans le scénario commercial médian), et ne peut toutefois être considérée que comme une limite supérieure. Guerbet sera probablement la première société à entrer sur ce marché, mais de nouveaux entrants viendront à terme la concurrencer et ceci d'autant plus que, en permettant de démontrer que des applications à hauts champs sont possibles, l'aide devra diminuer le risque pour d'autres acteurs de s'y engager. Ceci étant, toute avantage éventuellement acquis par Guerbet en tant que premier entrant ne devrait être que transitoire, notamment parce que d'autres sociétés auront le temps de développer leurs propres molécules et de s'y positionner³¹.

(128) La Commission considère ainsi que l'aide accordée à Guerbet, en particulier de part son montant limité, ne devrait pas lui permettre de renforcer ou d'acquérir de pouvoir sur le marché des agents de contraste pour l'IRM.

3.5.3.2. Niveau des barrières à l'entrée

(129) Le niveau des barrières à l'entrée est assez élevé dans le secteur pharmaceutique, principalement en raison des montants importants d'investissements initiaux requis, et ne semble pas significativement moins considérable dans le marché des agents de contraste, au vu du degré de concentration existant à l'heure actuelle. Cependant, et tel que remarqué précédemment, il semblerait en particulier que toute entreprise active dans ce marché pourrait entrer sur le segment des agents de contraste IRM sans aucun obstacle majeur.

(130) En outre, et en ce qui concerne l'éventuelle émergence d'un nouveau marché d'agents de contraste pour l'IRM à hauts champs, il a lieu de considérer que l'engagement de l'une des plus petites sociétés du secteur dans le développement d'agents très innovants peut même contribuer à renforcer la concurrence (et, partant, à bénéficier au consommateur), et ceci d'autant plus que les résultats du programme ne pourront pas être protégés en général et que tout résultat breveté ou publié pour une application donnée dans le cadre d'ISEULT-INUMAC pourra donc être utilisé par un tiers dans le cadre d'autres pathologies. De plus, non seulement la protection par brevet est limitée dans le temps mais Guerbet s'est engagé à permettre la concession de licences à des tiers sur les brevets de produits obtenus à l'issue du programme, sur des indications et/ou territoires qu'elle n'exploiterait pas directement, ainsi qu'à concéder des licences sur ses brevets de technologies issus du programme à toute entreprise qui en ferait la demande, et ceci dans des conditions normales de marché.

(131) Ceci étant, et compte tenu également du montant limité de l'aide accordée à Guerbet, la Commission ne considère pas que cette aide soit susceptible d'augmenter le niveau des barrières à l'entrée dans les marchés concernés.

être atteint grâce à une meilleure pénétration commerciale de ses produits et, en tout cas, sans aucun rapport avec ISEULT-INUMAC.

³¹ En outre, le pouvoir de marché dont disposerait éventuellement Guerbet semble effectivement limité par la concurrence en amont entre différentes modalités d'imagerie. A titre d'exemple, les autorités françaises signalent à cet égard que des nouveaux traceurs TEP pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer (PIB, FDDNP, Avida) seraient actuellement en cours de développement (phase I ou II d'essais cliniques), et pourraient venir concurrencer les produits issus du programme.

3.5.3.3. Puissance d'achat

- (132) Tel qu'il a été relevé précédemment, les clients finaux pour les produits éventuellement issus d'ISEULT-INUMAC doivent faire face à un choix entre multiples solutions alternatives, ce qui limite naturellement la capacité des producteurs à influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens offerts. En outre, le système d'achat des agents de contraste dépend d'une part des marchés publics qui sont soumis à des appels d'offres, engendrant de ce fait une concurrence vigoureuse entre les fabricants (notamment au niveau des prix), et d'autre part des marchés privés des cabinets de radiologie, pour lesquels les prix sont largement régulés par les autorités de santé nationales dans la plupart des pays, soit directement soit moyennant des mécanismes de fixation d'accès au remboursement.
- (133) Dès lors, tout pouvoir éventuel de Guerbet sur les marchés concernés serait ainsi compensé par la présence d'un acheteur puissant, le système de santé, qui, en plus de fixer le prix et/ou le remboursement, a pour objectif de préserver un degré suffisant de concurrence sur le marché, notamment en assurant que diverses techniques de détection ou de confirmation (avec des caractéristiques différentes, que ce soit en termes de résolution spatiale et temporelle, utilisation d'agents de contraste ou irradiation) trouveront toute leur place dans l'arborescence diagnostique.

3.5.3.4. Processus de sélection

- (134) Les projets de R&D sont sélectionnés par l'AII suivant l'examen d'experts indépendants. Les membres du Conseil de surveillance de l'AII ne prennent pas part au vote décisif lorsque les projets examinés sont du ressort de leurs activités (voir décision sur le régime N 121/2006). L'influence des bénéficiaires sur le processus de sélection de l'AII apparaît aussi limitée que possible.

3.5.3.5. Conclusion sur la création de pouvoir de marché

- (135) Au regard de la position de Guerbet sur les marchés affectés, la Commission est en mesure de conclure que l'aide ne devrait pas lui permettre de renforcer son pouvoir de marché.

3.5.4. *Maintien de structures de marché inefficaces*

- (136) Si elles ne sont pas bien ciblées, les aides à la R&D peuvent entretenir des structures de marchés inefficaces. Dans le cas d'espèce, la Commission considère cependant que l'aide privilégie des activités de recherche industrielle et intervient ainsi clairement en amont des marchés concernés, lesquels ne sont par ailleurs pas des marchés souffrant de surcapacités ni d'industries en déclin, et vise en général à modifier la dynamique de croissance de l'ensemble du secteur, notamment en introduisant des nouvelles technologies. Quant à Guerbet, il s'agit d'une entreprise performante, qui ne peut nullement être vue comme étant en difficulté ou opérant en-dessous du niveau d'efficience.
- (137) Comme souligné précédemment, l'aide accordée à Guerbet vise essentiellement à développer des agents de contraste adaptés à l'utilisation future de l'IRM à hauts champs en routine clinique. Au lieu d'entretenir une structure de marché inefficace, et dans la mesure où le recours à l'utilisation de l'imagerie médicale est en plein développement, le programme ISEULT-INUMAC peut d'ailleurs contribuer à introduire de nouveaux éléments concurrentiels dans le segment visé.

3.5.5. Conclusion sur la distorsion de la concurrence et les effets sur les échanges

(138) Sur la base des considérations qui précèdent, la Commission considère que les distorsions induites par l'aide accordée à Guerbet pour le programme ISEULT-INUMAC ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel des marchés concernés que dans une mesure très limitée.

3.6. Mise en balance

(139) L'aide d'un montant supérieur à 10 millions d'euros accordée à Guerbet vérifie les critères des chapitres 5, 6 et 8 de l'encadrement R&D&I, mais ceci ne saurait en tant que tel être suffisant pour conclure quant à sa compatibilité. A l'issue de son examen approfondi, la Commission reconnaît qu'ISEULT-INUMAC souffre de défaillances de marché liées notamment à une information imparfaite en raison de son risque élevé, ainsi qu'à des problèmes de coordination induits par sa nature complexe et diversifiée et par cette information imparfaite. La Commission note en outre que le programme ISEULT-INUMAC sera porteur d'externalités positives pour l'ensemble de la Communauté. De plus, l'aide d'Etat notifiée se révèle un moyen d'action adapté dont le montant demeure proportionné. Au regard des niveaux de risque et de rentabilité du programme et des critères de décision de Guerbet, l'aide est considérée comme ayant un effet d'incitation. Enfin, la Commission estime que les distorsions induites par l'aide ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel des marchés concernés que dans une proportion limitée.

(140) Au regard de ces éléments, la Commission considère finalement que les effets positifs de l'aide octroyée à Guerbet l'emportent sur ses effets négatifs, en conformité avec les critères du chapitre 7 de l'encadrement R&D&I. Par conséquent, elle estime que cette aide n'affectera pas la concurrence et les échanges dans une mesure contraire à l'intérêt commun.

4. DECISION

(141) La Commission a décidé de considérer l'aide sous examen comme compatible avec le Traité CE en application de son article 87, paragraphe 3, sous c).

(142) Cette appréciation positive comporte néanmoins l'obligation de notifier à la Commission un rapport annuel sur l'application de l'aide et de lui notifier tous changements éventuels du projet.

Dans le cas où cette lettre contiendrait des éléments confidentiels qui ne doivent pas être divulgués à des tiers, les autorités françaises sont invitées à en informer la Commission, dans un délai de quinze jours ouvrables à compter de la date de réception de la présente. Si la Commission ne reçoit pas une demande motivée à cet effet dans le délai prescrit, elle considérera que les autorités françaises sont d'accord avec la communication à des tiers et avec la publication du texte intégral de la lettre, dans la langue faisant foi, sur le site Internet: http://ec.europa.eu/community_law/state_aids/index.htm.

Cette demande devra être envoyée par lettre recommandée ou par télécopie à:

Commission européenne
Direction générale de la Concurrence
Grefe Aides d'Etat
Rue Joseph II, 70
B-1049 BRUXELLES
Fax : + 32(0)2.29.61.242

Veillez croire, Monsieur le Ministre, à l'assurance de ma haute considération.

Par la Commission

Neelie KROES
Membre de la Commission