



Bruxelles, le 17.06.2009
C(2009) 4540 final

Objet: Aide d'État N 5/2009 – France
Soutien d'OSEO INNOVATION au PISI "CARMAT"

Monsieur le Ministre,

1. PROCÉDURE

- (1) Par lettre du 7 janvier 2009, enregistrée par la Commission le jour même, les autorités françaises ont notifié le programme de soutien d'Oséo Innovation en faveur du programme mobilisateur pour l'innovation industrielle (PMII) CARMAT.
- (2) En date du 17 février 2009, la Commission a demandé aux autorités françaises de bien vouloir lui transmettre un certain nombre d'informations complémentaires nécessaires à l'examen du dossier.
- (3) Par courrier du 24 avril 2009, enregistré par la Commission le jour même, les autorités françaises ont communiqué l'ensemble des informations demandées.

2. DESCRIPTION

2.1. Objectif de la mesure

- (4) Le programme CARMAT vise à concevoir et à développer un cœur artificiel orthotopique¹ totalement implantable, ainsi que ses systèmes d'alimentation en énergie électrique et de télédiagnostic.
- (5) L'insuffisance cardiaque avancée (ci-après "ICA") constitue, et devrait constituer de façon encore plus prégnante dans un avenir proche², l'une des principales

¹ C'est-à-dire situé à son emplacement anatomique habituel.

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

problématiques de santé publique d'ordre mondial: dans les pays développés, la prévalence des maladies cardiaques vasculaires ou ischémiques, dont l'ICA est l'aboutissement, est estimée à trois millions de personnes. Hormis la transplantation cardiaque, qui ne peut pourtant pas répondre à tous les besoins en raison du nombre limité de greffons et des ses contre-indications pour un grand nombre de patients, il n'existe pour l'heure aucun traitement médical pour les malades souffrant d'ICA.

- (6) Le programme CARMAT vise à répondre à une partie de ces besoins en offrant une solution thérapeutique aux malades insuffisants cardiaques qui ne sont pas éligibles à la transplantation et ont épuisé toutes les possibilités médicamenteuses. Les autorités françaises estiment que, dans les pays développés, environ [...] personnes (par an) pourraient bénéficier d'une telle innovation thérapeutique, et que ce nombre devrait progresser à un taux de croissance annuel de l'ordre de 2% en raison du vieillissement des populations concernées.
- (7) Le programme CARMAT bénéficiera du soutien de l'agence Oséo Innovation (ci-après Oséo), dont le régime d'aide N 121/2006 a été approuvé par la Commission le 20 juillet 2006³.

2.2. Défis technologiques et innovations du programme

- (8) Le programme CARMAT suivra un plan de développement R&D composé de deux phases: la première phase, dite de "préparation des investigations cliniques", consistera à étudier, concevoir et fabriquer des systèmes de cœur artificiel implantables sur l'homme, et à réaliser un certain nombre de validations pour le démarrage des essais cliniques ; la seconde, dite "de développement", visera à compléter la définition du système et son dossier de validation *in vitro* et clinique. Parallèlement à ces deux phases, une validation clinique humaine du dispositif sera opérée, de façon à obtenir des données de validation clinique le plus rapidement possible, permettant ainsi de valider « en temps réel » les choix techniques distinctifs du projet ou de rétroagir avec la même réactivité sur la conception.

2.2.1. La phase de préparation des investigations cliniques

- (9) Les principaux choix système seront réalisés durant cette première phase : choix du mode de transfert d'énergie, choix des liaisons de télémétrie et télédiagnostic. Cette phase de préparation des investigations cliniques⁴ débouchera donc sur une première définition du système CARMAT appelée D1, qui comprendra pour des raisons de robustesse, i) une prothèse biologisée implantable en longue durée sur l'homme, ii) une liaison filaire intra-extra corporelle, iii) un boîtier d'alimentation externe portable et redondé, iv) un module d'alarme portable, et v) une liaison filaire externe au dispositif d'alimentation et de stockage des données de télémétrie (console opérateur).
- (10) Une première étape de cette phase devrait aboutir sur la conception détaillée du système D1 et de ses sous-ensembles, en vue de permettre de passer d'un stade de maquettage réalisé lors des études de faisabilité à une définition de prototypes. A cette occasion, des recherches devront être menées notamment en ce qui concerne l'étude

² L'insuffisance cardiaque est la seule maladie cardiovasculaire en progression malgré les progrès thérapeutiques.

* Secret d'affaires.

³ Décision de la Commission SG(2006)D/204076 du 20.7.2006.

⁴ Pour cette phase, une salle blanche d'intégration d'environ 200 m² sera créée.

d'architecture du système et élaboration des spécifications, les études technologiques relatives aux modes d'obtention des surfaces hémocompatibles (membrane, revêtement ventriculaire, lunette – pièce d'interface et de connexion aux oreillettes –, forme des ventricules), les études mécaniques de tenue des assemblages (notamment fixation des chapeaux sur le corps, verrouillage de la lunette sur le corps, adhésifs utilisables pour le collage du sac externe sur le corps) ainsi que les études d'intégration (moyens de purge et stérilisation de la prothèse).

- (11) Une deuxième étape permettra le développement des différents sous-ensembles, ainsi que leurs qualifications partielles, tandis qu'une troisième étape regroupera les activités d'intégration des prototypes, de pré-qualification de la définition D1 et de recette des prototypes. [...] prototypes de la définition D1 seront fournis pour réaliser les investigations cliniques.
- (12) Outre ces activités liées à D1, les études de conception de la définition D2 du système seront lancées. La définition D2 du système, intégrera en plus de la configuration D1, une batterie implantable, un module de communication implantable, un dispositif de transfert d'énergie transcutané ou percutané, et un module de communication ceinture.

2.2.2. *La phase de développement*

- (13) Cette phase débutera par une première activité d'étude des modifications de la définition D2 pour prendre en compte les résultats des premiers essais cliniques.
- (14) Une deuxième étape s'attachera au développement et à l'intégration de [...] prototypes D2, pour alimenter les investigations cliniques d'une part et pour la qualification d'autre part.
- (15) La troisième étape consistera en la qualification du système aux environnements et en usure. Les essais d'usure se feront sur un ensemble de douze systèmes connectés à des bancs recréant le circuit sanguin et mimant l'activité humaine (cycle de repos, activité, sommeil).
- (16) La quatrième étape sera consacrée à la conception et réalisation de la définition D3, intégrant les modifications issues des essais cliniques (base d'expérience plus importante) et celles issues de l'outil de fabrication de présérie. Les modèles D3 feront l'objet d'éventuels compléments de qualification, et alimenteront également les essais cliniques.

2.2.3. *La validation clinique humaine*

- (17) Au total [...] patients seront implantés avec le cœur artificiel CARMAT pour sa validation clinique⁵. Les méthodologies classiques en matière d'essais cliniques ne pourront pas s'appliquer compte tenu de la complexité du dispositif et des indications particulières visées. Les essais cliniques seront donc découpés en trois phases relatives au degré de complexification et de définition du système. C'est pourquoi trois définitions du cœur CARMAT seront testées successivement: D1, dont le système ne présente pas de [...]; D2 avec [...]; D3 dont la définition du système implanté prendra en compte le retour d'expérience des premières phases.

⁵ Plusieurs hôpitaux sont déjà candidats à cette expérimentation: Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris), Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris), Hôpital Laënnec (Nantes), Hôpital Marie Lannelongue (Le Plessis Robinson), Hôpital cardiologique de Lyon, Hôpital de Brabois (Nancy).

2.3. Partenaires et sous-traitants du programme

- (18) Le programme sera réalisé par un consortium de partenaires, dont le chef de file sera Carmat S.A.S., avec l'appui de quatre partenaires industriels qui sont reconnus pour leur expertise et leur compétence dans des domaines de haute technicité.
- (19) Par ailleurs, un grand nombre de PME sous-traitantes, disposant d'une vaste palette de compétences en hautes technologies, sont appelées à être associées au développement du cœur artificiel.

2.3.1. *Le chef de file*

- (20) **Carmat S.A.S** (ci-après "Carmat SAS") est une société créée en juin 2008 dans le but de parvenir au développement d'un cœur artificiel. Dans le cadre du programme CARMAT, elle aura pour rôle de concevoir, avec l'appui d'un conseil scientifique, l'architecture du système et des sous-ensembles du cœur artificiel. Le développement de ces sous-ensembles sera délégué à un nombre important de partenaires et sous-traitants (essentiellement des PME). Une fois développés, Carmat SAS sera responsable de l'intégration et de la validation de ces systèmes et sous-systèmes, puis de leur accompagnement en milieu hospitalier tout au long des essais cliniques. Compte tenu de sa création récente, Carmat SAS n'a pas encore d'activité économique: en conséquence, son chiffre d'affaires (ci-après "CA") et son effectif employé ne sont pour l'heure pas significatifs⁶.

2.3.2. *Les partenaires spécialisés*

- (21) **Vignal Artru Industries S.A.** (ci-après "VAI") est une PME spécialisée dans la réalisation de petites pièces mécaniques de haute précision. Dans le programme CARMAT, VAI est appelée à développer les ensembles groupes motopompes (constitués de deux groupes et d'un conduit), dont elle prendra en charge l'intégration et les différents tests de caractérisation et de rodage. Elle sera également responsable des dossiers de recette des ensembles groupes moto pompes. En 2007, VAI a réalisé 10,7 M€ de CA, pour un effectif employé de 120 personnes (dont 2 en R&D).
- (22) **Hydrodynamique Et Frottement R&D S.A.S.** (ci-après "HEF R&D") est une filiale du groupe HEF spécialisée dans l'ingénierie des surfaces. Dans le cadre du programme CARMAT, HEF R&D est appelée à réaliser la qualification du groupe motopompe (partie sensible de la prothèse). En 2007, HEF R&D a généré un CA de 8,8 M€, pour un effectif de 63 personnes. Le groupe HEF a réalisé un CA d'environ 90 M€, pour un effectif employé de 1184 personnes en 2007.
- (23) **Dedienne Santé S.A.S.** (ci-après "Dedienne Santé"), participation de la holding Gaïa, est une PME spécialisée dans la conception, la fabrication, la mise sur le marché et la distribution d'implants chirurgicaux, principalement dans le domaine de l'orthopédie. Dans le programme CARMAT, Dedienne Santé est appelée à développer les ensembles en PEEK⁷ biocompatible constituant les parties structurelles de la prothèse. En 2007, Dedienne Santé a réalisé un chiffre d'affaires de 6,4 M€, pour un effectif employé de 39 personnes.

⁶ Au 31 décembre 2008, le montant du capital de Carmat SAS était de 8 250 k€. Il se décomposait en 86 250 € de capital social et 8 163 750 € de primes d'émission.

⁷ Le polyétheréthercétone, désigné par le sigle PEEK (PolyEtherEtherKetone), est un thermoplastique semi-cristallin thermostable utilisé, par exemple, pour des prothèses chirurgicales.

- (24) **PaxiTech S.A.S** (ci-après "PaxiTech") est un essaimage technologique du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) créé en septembre 2003, dont l'objectif est de produire et commercialiser des piles à combustible portables, ainsi que des composants de pile à combustible, de toutes gammes de puissance. Dans le cadre du programme CARMAT, PaxiTech est appelée à développer une pile à combustible qui sera utilisée comme source d'énergie externe portable et qui apportera une autonomie de plus de dix heures au patient. PaxiTech réalisera également l'intégration de la pile à combustible avec le réservoir d'hydrogène, de façon à obtenir une solution alternative aux batteries portables. En 2007, PaxiTech a réalisé un CA de 99 500 €, pour un effectif employé de 5 personnes.

2.3.3. *Les sous-traitants*

- (25) Au-delà des partenaires susmentionnés, le programme CARMAT associera de nombreuses sociétés (principalement des PME) et des laboratoires de recherche en sous-traitance. De différentes nationalités, conjuguant des compétences complémentaires pour développer un cœur artificiel, ces sous-traitants (dont quinze ont été d'ores et déjà identifiés par Carmat SAS) formeront à terme un écosystème d'entreprises et de laboratoires de hautes technologies, qui travailleront sous la maîtrise d'œuvre du chef de file.

2.4. **Organisation du programme**

- (26) Le programme CARMAT sera structuré autour d'accords bipartites entre le chef de file, Carmat SAS, et chacun des partenaires, visant à définir et régir les obligations issues des conditions d'octroi d'une aide d'Oséo, les clauses de propriété intellectuelle basées sur un principe de répartition de la propriété en fonction des domaines techniques de chaque partie, les règles de rapport ("*reporting*") et de coordination⁸, les interfaces et échanges nécessaires à la réalisation des travaux (jalons et point de synchronisation entre les parties ou avec des tiers), les clauses couvrant les éventuelles défaillances des partenaires, et les règles régissant la communication relative au projet.
- (27) Les droits de propriété intellectuelle issus du programme CARMAT seront régis par les principes suivants :
- s'ils ont pour application le domaine cardiovasculaire, les résultats appartiendront à Carmat SAS⁹.
 - s'ils ont pour application d'autres domaines ou s'ils sont liés au domaine d'expertise ou au métier du partenaire, les résultats appartiendront au partenaire l'ayant produit.

2.5. **Programme de travail**

- (28) Le programme est découpé en plusieurs lots¹⁰, qui peuvent être succinctement décrits de la façon suivante :

⁸ Un comité est appelé à organiser cette coordination, sous la forme de réunions trimestrielles, de conférences téléphoniques au minimum mensuelles, de rapports mensuels sur les points critiques ou trimestriel pour l'avancement du programme.

⁹ A ce titre, il convient de noter que Carmat SAS aura l'entière propriété du cœur artificiel conçu et produit à l'issue du programme.

- Lot XA Management : ce lot regroupe l'ensemble des tâches de conduite et de contrôle du projet, de pilotage de la qualité et des affaires réglementaires, des études médico-économiques ;
- Lot XB Études système : ensemble de tâches visant à définir un système optimum répondant au besoin médical identifié, minimisant les risques pour le patient et offrant une durée de vie maximale ;
- Lot XC Essais : ensemble de tâches visant à intégrer et valider expérimentalement la définition du système en perspective de sa mise sur le marché, y compris la fabrication des modèles expérimentaux, les essais in vitro et les moyens associés, et les essais cliniques ;
- Lot XD Système implanté : groupe de tâches comprenant la conception et la validation des ensembles mécaniques, biologiques, électronique, actionneurs et logiciel de la prothèse et des ancillaires implantables ;
- Lot XE Système externe porté : il regroupe les tâches de validation et de conception des batteries externes, du module de communication ceinture et du logiciel associé ;
- Lot XF Système externe fixe : il inclut les tâches de conception et de validation de la console soins intensifs, de l'alimentation domicile et du logiciel associé ;
- Lot XG Logistique : groupe de tâches visant à accompagner le déploiement du produit dans ses phases cliniques, puis à former et documenter l'utilisateur, à concevoir l'outil d'aide à l'implantation, à étudier le centre de télédiagnostic.

2.6. La mesure

- (29) Le programme est constitué de recherche industrielle et de développement expérimental. Le montant total retenu comme assiette éligible est de 73 879 957 €, répartis entre 36 384 648 € pour les activités de recherche industrielle (49,2%) et 37 495 309 € pour les activités de développement expérimental (51%).
- (30) Le Tableau 1 ci-dessous décrit la répartition des coûts du programme par partenaire et par lot.

¹⁰ Il convient à cet égard de noter que le Lot « XH Industrialisation » ne fait pas partie du programme de R&D et n'entre donc pas dans l'assiette des dépenses éligibles à l'aide d'Oséo.

Tableau 1 : Coûts du programme par partenaire et par lot (en euros)

Bénéficiaire Lot	Carmat SAS	Dedienne Santé	HEF R&D	VAI	PaxiTech	TOTAL
XA	5 020 499 €					5 020 499 €
XB	12 821 385 €					12 821 385 €
XC	24 393 273 €					24 393 273 €
XD	21 933 820 €	368 999 €	1 423 400 €	858 000 €		24 584 219 €
XE	2 919 777 €				75 970 €	2 995 747 €
XF	1 100 934 €					1 100 934 €
XG	2 963 900 €					2 963 900 €
TOTAL	71 153 588 €	368 999 €	1 423 400 €	858 000 €	75 970 €	73 879 957 €

- (31) Comme le montre le Tableau 2 ci-dessous, pour l'ensemble des partenaires, les coûts totaux du programme CARMAT 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, conformément à la typologie indiquée au point 5.1.4 de l'Encadrement communautaire des aides d'État à la Recherche, au Développement et à l'Innovation (ci-après « Encadrement R&D&I »).

Tableau 2 : Décomposition des coûts par catégories de dépenses (en euros)

Nature des dépenses	Carmat SAS	Dedienne Santé	HEF R&D	VAI	PaxiTech	TOTAL
Dépenses de personnel	27 405 000 €	24 999 €	906 000 €	141 000 €	38 250 €	28 515 249 €
Coûts des instruments et du matériel	900 000 €	333 000 €	81 900 €	144 000 €	10 000 €	1 468 900 €
Coûts de la recherche contractuelle	37 545 631 €	11 000 €	435 500 €	573 000 €	6 500 €	38 571 631 €
Frais généraux additionnels	0 €	0 €	0 €	0 €	17 475 €	17 475 €
Autres frais d'exploitation	5 302 957 €	0 €	0 €	0 €	3 745 €	5 306 702 €
TOTAL	71 153 588 €	368 999 €	1 423 400 €	858 000 €	75 970 €	73 879 957 €

- (32) Le total des aides proposées s'élève à 33,0 M€, dont 18,2 M€ de subventions en recherche industrielle, 0,3 M€ de subventions en développement expérimental et 14,5 M€ d'avances remboursables en développement expérimental. Les aides par partenaire sont présentées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Montant des aides par partenaire (en euros)

Bénéficiaires	Subventions RI	Subventions DE	Avances remboursables DE	Aide totale
Carmat SAS	17 442 639 €	0 €	14 507 324 €	31 949 963 €
Dedienne Santé	0 €	92 250 €	0 €	92 250 €
HEF R&D	711 700 €	0 €	0 €	711 700 €
VAI	0 €	214 500 €	0 €	214 500 €
PaxiTech	37 985 €	0 €	0 €	37 985 €
TOTAL	18 192 324 €	306 750 €	14 507 324 €	33 006 398 €

- (33) Les activités de recherche industrielle seront soutenues par des subventions à hauteur de 50 % des coûts éligibles, alors que les activités de développement expérimental bénéficieront soit de subventions à hauteur de 25 %, soit d'avances remboursables au taux de 40%.
- (34) Concernant les avances remboursables, dont Carmat SAS est le seul partenaire à bénéficier, les retours totaux pour Oséo seront actualisés au taux communautaire de référence en vigueur à la date de la décision d'attribution de l'aide, soit de 5,19 % pour la France.
- (35) Les conditions de remboursement s'établiront de la façon suivante : à compter du moment où la commercialisation du cœur artificiel CARMAT aura permis de générer un CA cumulé de 38 M€, pour une durée maximale de 7 ans et dans la limite d'un plafond de remboursements cumulés [...], Carmat SAS remboursera l'avance à Oséo à raison de :
- [...] de son chiffre d'affaires pendant deux ans, puis
 - [...] de son chiffre d'affaires pendant deux ans, puis
 - [...] de son chiffre d'affaires pendant deux ans, puis
 - [...] de son chiffre d'affaires pendant un an.

3. ANALYSE

- (36) La mesure est un cas d'application du régime N121/2006, « *Soutien de l'Agence de l'Innovation Industrielle aux programmes mobilisateurs pour l'innovation industrielle* », approuvé par la Commission le 20 juillet 2006.
- (37) Les autorités françaises l'ont notifiée en tant qu'aide en faveur d'un programme de R&D en vertu des dispositions de l'Encadrement R&D&I.

- (38) En vertu de la section 7.1 de l'Encadrement R&D&I, les seuils déclenchant un examen approfondi par la Commission d'une aide notifiée par un État membre s'établissent à 10 millions d'euros si le programme consiste à titre principal en de la recherche industrielle et 7,5 millions d'euros, s'il consiste à titre principal en du développement expérimental¹¹. Compte tenu de la répartition des activités de recherche exposée ci-dessus, le programme CARMAT consiste à titre principal en des activités de développement expérimental. Ceci étant, seul l'aide accordée à Carmat SAS doit faire d'un examen approfondi par la Commission.

3.1. Existence d'une aide d'État

- (39) Le programme CARMAT est financé grâce à la dotation budgétaire accordée par l'État français à Oséo. Il s'agit donc de ressources d'État. La mesure est sélective puisqu'elle accorde à un nombre limité d'entreprises un soutien financier. En contribuant à leurs dépenses de R&D, la mesure procure aux entreprises bénéficiaires un avantage. Les entreprises bénéficiaires opérant dans des secteurs économiques ouverts au commerce intracommunautaire, la mesure est susceptible d'affecter les échanges commerciaux entre les États membres. Les entreprises bénéficiaires renforçant leur position par rapport à leurs concurrents du fait de l'avantage octroyé, la mesure risque de fausser la concurrence.
- (40) Aussi la Commission est-elle en mesure de conclure que le soutien financier octroyé par Oséo aux entreprises participant au programme CARMAT constitue bien une aide d'État au sens de l'article 87, paragraphe 1 du Traité CE.

3.2. Légalité de l'aide

- (41) Le cas a été notifié individuellement en application des dispositions de l'Encadrement R&D&I le 7 janvier 2009. Conformément à l'article 88, paragraphe 3 du Traité CE, l'octroi de l'aide en question est conditionné à l'approbation de la Commission.

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

- (42) Au vu des objectifs de la mesure et de la nature des activités soutenues, la Commission a procédé à l'analyse de la compatibilité de l'aide au regard des dispositions de l'Encadrement R&D&I. Cet encadrement distingue deux niveaux d'analyse de la compatibilité pour les programmes de R&D :
- Les chapitres 5, 6 et 8 décrivent les conditions formelles de la compatibilité des programmes de R&D. Celles-ci correspondent au premier niveau d'analyse;
 - Les coûts éligibles du programme CARMAT sont composés à 51% par des activités de développement expérimental. Le point 7.1 de l'Encadrement R&D&I indique que les aides en faveur de tels programmes, dont le montant excède 7,5 millions d'euros par entreprise, doivent faire l'objet d'un examen approfondi. Celui-ci doit garantir que les montants élevés d'aides à la R&D ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'elles contribuent bien à ce dernier. La Commission procède ainsi à l'examen approfondi de l'aide suivant les éléments positifs et négatifs décrits

¹¹ Il convient par ailleurs de noter que les mesures utiles notifiées par la France à la Commission le 1er juillet 2007, entrées en application de manière explicite le 2 octobre 2007, ont adapté le régime N121/2006 au nouvel Encadrement R&D&I, notamment par un alignement des seuils de notification individuelle.

respectivement dans les sections 7.3 et 7.4 de l'Encadrement R&D&I. Ceux-ci correspondent au second niveau d'analyse.

- (43) Au cas d'espèce, Carmat SAS reçoit plus de 7,5 millions d'euros d'aide. Cette 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 inséré dans le raisonnement de la façon suivante : le respect de la section 5.1 (aides en faveur des programmes de R&D) est vérifié aux points 3.4.4.a) – et 3.4.4.c) ci-dessous ; celui du chapitre 6 (effet d'incitation et nécessité de l'aide), au point 3.4.3 ci-dessous et enfin celui du chapitre 8 (cumul) au point 3.4.4.d) ci-dessous.

3.4. Effets positifs

3.4.1. Existence d'une défaillance de marché

- (44) Le point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I indique que, dans la mesure où le marché seul ne génère pas toujours un résultat optimal, les aides d'État peuvent parfois se révéler nécessaires pour renforcer les activités de R&D dans l'économie. L'Encadrement R&D&I établit par ailleurs que certaines défaillances de marché entravent le niveau global de R&D dans la Communauté.
- (45) Aussi, conformément à l'Encadrement R&D&I, convient-il d'établir précisément les défaillances de marché spécifiques auxquelles les bénéficiaires devront faire face et qui justifient les aides soumises au présent examen approfondi.
- (46) En l'espèce, un certain nombre d'éléments indiquent que le programme CARMAT s'inscrit dans le cadre d'une défaillance de marché principalement liée à une information imparfaite et asymétrique, notamment sur les marchés financiers (a), ainsi qu'à des effets externes positifs liés à l'amélioration de la santé publique et la diffusion des connaissances (b).

a) Information imparfaite et asymétrique

- (47) L'histoire du programme CARMAT commence concrètement en 1992, quand le Pr. Alain Carpentier et Matra Défense ont constitué un Groupement d'Intérêt Économique ("GIE") avec un budget annuel compris entre 100 k€ et 2 700 k€ selon les années, financé par Matra Défense, le Professeur Alain Carpentier et la Fondation Alain Carpentier.
- (48) Les premières années ont été consacrées à des études de faisabilité permettant de réaliser des phases amont de recherche de nature purement technique, afin de vérifier, entre autres, quelle pouvait être la population éligible à un cœur artificiel (compte tenu notamment des contraintes anatomiques), de tester un certain nombre de matériaux biosynthétique (en particulier sur l'animal), et d'avancer dans la connaissance de la physiologie humaine¹².
- (49) A l'issue de ces phases amont de recherche, des travaux de R&D devant aboutir aux premiers essais cliniques sont apparus nécessaires. Ces phases sont très coûteuses et

¹² Le coût global de cette phase, de l'ordre de 15 M€ sur une quinzaine d'années, a été financé par les membres dudit GIE.

très risquées, puisque la démonstration de l'efficacité du produit n'est pas encore faite. En outre, l'entrée du produit dans sa phase médicale l'éloigne de plus en plus du cœur de métier de Matra Défense et, partant, de sa société mère EADS. C'est pourquoi EADS a indiqué fin 2006 qu'il ne souhaitait pas poursuivre le financement du développement du cœur artificiel CARMAT si le programme n'obtenait pas des financements complémentaires par ailleurs.

- (50) La recherche de financements sur le marché a débuté le 13 juin 2005, auprès de différents gestionnaires de fonds privés. Ces démarches, détaillées par la France, n'ont cependant abouti à aucun résultat, en raison notamment de la durée nécessaire au programme CARMAT pour aboutir à un produit commercialisable et du montant nécessaire pour y parvenir, compte tenu du caractère hautement risqué du programme.
- (51) Le GIE susmentionné a aussi cherché à financer son programme de cœur artificiel en sollicitant des partenaires industriels stratégiques. Ses premières recherches l'ont conduit vers des industriels européens du domaine des dispositifs médicaux cardiovasculaires implantables actifs, notamment [...] qui n'ont toutefois pas souhaité devenir des partenaires stratégiques du programme. Une démarche complémentaire de recherche de financement a aussi été effectuée aux États-Unis, mais sans résultat.
- (52) Ce n'est qu'à la suite de l'accord d'Oséo Innovation sur l'octroi de l'aide, intervenu le 15 avril 2008, que la société de capital-risque Truffle Capital a signé un accord d'investissement (*investment agreement*) le 6 juin 2008, par lequel elle s'est engagée à financer le programme CARMAT à hauteur de 5,0 M€, en entrant dans le capital de Carmat SAS en octobre 2008.
- (53) Compte tenu des financements complémentaires apportés par Oséo Innovation et Truffle Capital, EADS a de son côté accepté d'entrer au capital de Carmat SAS à hauteur de 2 M€, tout en précisant qu'il s'agissait là de sa dernière contribution au financement du programme CARMAT. En effet, le plan de financement de Carmat SAS prévoit une levée de fonds après 6 à 18 mois de R&D, une fois que les premiers résultats crédibilisant l'approche auront été obtenus.
- (54) En conclusion, l'aide d'Oséo Innovation a permis d'amorcer la chaîne de financement, grâce à laquelle Carmat SAS a pu finalement avoir également accès aux capitaux privés nécessaires pour entamer le programme.

b) Amélioration de la santé publique et diffusion des connaissances.

- (55) Le cœur artificiel CARMAT vise à offrir une solution thérapeutique aux malades insuffisants cardiaques non éligibles à la transplantation et ayant épuisé les possibilités médicamenteuses, auxquels aucun produit n'est proposé actuellement.
- (56) Du point de vue social, le coût du traitement de l'insuffisance cardiaque avancée avec le cœur CARMAT devrait être significativement inférieur à celui de la transplantation cardiaque. En effet, aux États-Unis, son coût annuel direct et indirect est évalué à 33,2 milliards de dollars, dont près des deux tiers sont liés aux hospitalisations répétées¹³. En France, selon une étude de l'Université de Cologne, le coût direct de l'insuffisance cardiaque est évalué à 2,3 milliards d'euros, dont 75% sont attribués aux

¹³ Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update At a Glance – American Heart Association and American Stroke Association.

hospitalisations (10 000 € en moyenne par hospitalisation)¹⁴. Le coût augmente en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque : ainsi le coût annuel d'un insuffisant cardiaque classe 3 ou 4 est de dix à trente fois celui d'un patient de classe 1 ou 2 (coût d'une journée en soins intensifs : 2 500 €)¹⁵. CARMAT vise les patients en classe 4, qui subissent des périodes longues et répétées d'hospitalisation. Si l'on considère que le coût de l'implantation d'un cœur CARMAT sera compris entre [...] €, le gain directement associé au cœur artificiel pourrait donc être de l'ordre de [...] sur une durée de traitement de 9 ans (espérance de vie moyenne aujourd'hui des personnes transplantées).

- (57) En outre, alors qu'un patient transplanté doit suivre un traitement immunosuppresseur et corticoïde lourd qui présente des effets secondaires, un porteur de cœur artificiel devrait pouvoir vivre avec seulement un traitement anticoagulant léger. En conséquence, le cœur CARMAT devrait offrir une qualité de vie supérieure pour le patient, du fait de l'absence de traitement immunosuppresseur : il devrait permettre le retour à leur domicile de patients actuellement traités au cours de nombreux séjours hospitaliers par une thérapie médicamenteuse lourde, ainsi que le retour à la vie active dans certains cas.
- (58) A ces effets bénéfiques pour la société s'ajoutent aussi des effets liés à la diffusion des connaissances, qui aura des retombées positives pour d'autres applications que celles qui vont être développées par Carmat SAS.
- (59) En mettant en œuvre un transfert des méthodes et pratiques du secteur aéronautique, CARMAT permettra, par exemple, d'améliorer les pratiques pour le développement du logiciel de la prothèse, des interfaces homme-machine ou pour la fiabilité des systèmes complexes. Ces nouvelles méthodes nourriront la base de données des bonnes pratiques du secteur des dispositifs médicaux, via leur diffusion lors des congrès / symposiums et la mise en place de cadres normatifs.
- (60) En plus, l'utilisation de matériaux biosynthétiques de large dimension dans CARMAT et leur performance en termes d'hémocompatibilité dans le cœur artificiel fournira une base d'expérimentation et pourra inciter d'autres équipes à travailler dans ce sens pour une large gamme de produits implantables en contact avec le sang (tels prothèses vasculaires, patch de reconstruction cardiovasculaire et reconstruction tissulaire). De même, le développement de dispositifs d'assistance ou de circulation extra corporelle utilisant des matériaux biosynthétiques ainsi que le développement d'autres organes artificiels à plus long terme (poumons, parties de cerveau et des substituts nerveux) devrait être facilité en cas de réussite du programme.
- (61) Les travaux de R&D sur les piles à combustible portables seront accélérés par CARMAT. La réalisation d'une pile à combustible pour une application multi-contrainte comme celle du cœur artificiel permettra de dériver, dans des cycles beaucoup plus rapides, de nouvelles applications grand public, industrielles et de défense. La société PaxiTech, partenaire de CARMAT en charge du développement de la pile à combustible, est un essaimage du Commissariat à l'Énergie Atomique qui

¹⁴ Andreas Bundkirchen, Robert H.G. Schwinger – University of Cologne - Epidemiology and economic burden of chronic heart failure – European Heart Journal Supplements -2004 – 6 (Supplement D) D57-D60.

¹⁵ M. Malek – Health economics of heart failure – Heart 1999; 82 (supplement IV):IV11-IV13.

appartient à de nombreux réseaux formels et informels d'information et de dissémination des connaissances¹⁶.

- (62) Les travaux de fiabilisation du groupe motopompe réalisés dans CARMAT par la société HEF R&D lui permettront de créer une plateforme de R&D sur la thématique des implications tribologiques des réglementations environnementales dans la motorisation des transports terrestres.
- (63) La propriété intellectuelle issue du programme CARMAT représentera une fraction réduite de la valeur des nouveaux produits développés. En outre, ce sont aussi des connaissances non protégeables par Carmat SAS au titre des droits de propriété intellectuelle qui pourront être valorisées dans le cadre du développement d'autres applications (par exemple, les méthodologies de développement pour les organes artificiels, l'apport des modélisations dans les problématiques d'usure et d'estimation des durées de vie, la standardisation des protocoles de suivi des patients munis de dispositifs implantables en *destination therapy*).
- (64) Les effets bénéfiques du programme CARMAT en termes de réduction des coûts de santé publique, d'amélioration de la qualité de vie des patients et de diffusion des connaissances pour la Communauté excèdent les bénéfices qui peuvent être appropriés par Carmat SAS et ses partenaires au travers de leur propriété intellectuelle sur les résultats du programme.
- (65) Au vu de l'ensemble des éléments présentés aux points a) et b) ci-dessus, la Commission considère que le programme CARMAT est affecté par des défaillances de marché telles que celles décrites au point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I et qu'en conséquence, il ne serait pas poursuivi en l'absence d'aide d'État.

3.4.2. *Moyen d'action adapté*

- (66) Les autorités françaises estiment que l'aide d'État notifiée constitue un instrument adapté pour permettre la réalisation du programme CARMAT et remédier aux défaillances de marché identifiées. Selon elles, aucun autre moyen d'action ne permettrait d'obtenir le même résultat sans induire un effet de distorsion de la concurrence et des échanges plus important.
- (67) Elles ont considéré d'autres options, telles que la réglementation, un financement général de la recherche publique et des mesures fiscales de caractère général. Le recours à la réglementation pour imposer aux entreprises du secteur de développer les innovations prévues dans le programme CARMAT ne semble pas réaliste, en raison des incertitudes technologiques pesant sur les systèmes à développer. Le recours à un meilleur financement de la recherche publique ne peut pas répondre à l'exigence de mettre en œuvre une composante technologique et industrielle forte, qui est le rôle des entreprises partenaires, et en particulier du chef de file, et d'assurer le développement des marchés et l'introduction des nouvelles technologies. Les mesures fiscales de portée générale ne permettent pas de déployer la logique collaborative du programme CARMAT, qui est la condition pour atteindre l'objectif de développement, d'industrialisation et de commercialisation du cœur artificiel orthotopique totalement implantable.

¹⁶ Parmi les réseaux français, il convient de citer : le Club Pile à Combustible (Club PAC), le pôle de compétitivité TENERDIS (Région Rhône-Alpes), l'Agence Française de l'Hydrogène (AFH2) et l'association ALPHEA.

- (68) La Commission estime, elle aussi, que le recours à une aide d'État apparaît être un moyen d'action adapté pour inciter Carmat SAS et ses partenaires à réaliser le programme CARMAT.

3.4.3. Effet d'incitation de l'aide

- (69) Les aides d'État doivent avoir un effet d'incitation, c'est-à-dire déclencher chez les bénéficiaires un changement de comportement les amenant à intensifier leurs activités de R&D.
- (70) Le chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I prévoit des conditions formelles démontrant l'effet d'incitation des aides inférieures à 7,5 millions d'euros. Le respect de la condition relative à la date de démarrage du programme est analysé au point a) ci-dessous.
- (71) L'Encadrement R&D&I précise cependant que les indicateurs mentionnés en son chapitre 6 peuvent être insuffisants pour démontrer l'effet d'incitation des aides supérieures à 7,5 millions d'euros, comme au cas d'espèce. La Commission analyse donc au point b) ci-dessous l'effet d'incitation de l'aide accordée à Carmat SAS, conformément aux critères additionnels prévus par le point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

a) Date de démarrage du programme

- (72) 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.
- (73) Le dossier complet de demande d'aide pour le programme CARMAT a été déposé le 12 octobre 2007. A cette date, les activités y relatives n'avaient pas encore démarré. En conséquence, les dispositions du chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I sont bien respectées.

b) Autres critères d'analyse de l'effet d'incitation

- (74) Au point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I, il est mentionné que l'effet d'incitation sera analysé sur base de plusieurs indicateurs: précision du changement visé, analyse contradictoire, niveau de rentabilité, montant des investissements et calendrier des flux de trésorerie, niveau de risque.

i. Analyse contradictoire

- (75) Selon les autorités françaises, en l'absence d'aide, le programme CARMAT n'aurait pas pu démarrer : les activités de R&D liées au cœur artificiel CARMAT auraient été interrompues, faute de moyens de financement. Le scénario contrefactuel correspond donc à l'abandon pur et simple du programme. Dans ce cas, les autorités françaises estiment que Carmat SAS pourrait valoriser la propriété intellectuelle obtenue uniquement à hauteur de [...] €. Les difficultés de financement (expliquées dans la section 3.4.1.a) ci-dessus) seraient à l'origine de cet abandon du programme.

ii. Précision du changement visé

- (76) Grâce à cette aide, la taille, la portée et le rythme du programme, ainsi que le montant total affecté à la R&D&I par Carmat SAS vont augmenter. En particulier, à l'horizon 2014, Carmat SAS aura embauché un effectif moyen de 35 personnes en R&D et aura dédié une moyenne de 10M€ par an en activité de recherche.

iii. Niveau de rentabilité

- (77) Les autorités françaises ont fourni les critères standard de décision d'investissement pour Carmat SAS (valeur actuelle nette - VAN, taux de rendement interne - TRI, délai de récupération du capital, exposition financière maximale), calculés sur une période de 17 ans (5 ans de R&D : 2008-2012 puis 12 ans de commercialisation : 2013-2024¹⁷) dans le scénario médian des plans d'affaires, pour chacun des trois scénarios suivants : (i) CARMAT (avec l'aide prévue), (ii) Programme sans aide¹⁸ et (iii) le scénario contrefactuel.
- (78) Le taux d'actualisation utilisé dans les deux scénarios est de 30%. Cette valeur a été obtenue en considérant que les investissements en capital risque dans le domaine des biotechnologies ont un taux de référence de 20%, sans y inclure le risque. La méthode de calcul des risques pour les entreprises de biotechnologies conduit à retenir un taux d'actualisation lié au risque présent à chaque phase de développement d'un produit. Dans un scénario de risque comparable à celui de CARMAT on utiliserait un taux de 40%¹⁹.
- (79) Les indicateurs financiers du programme CARMAT (avec et sans aide) et du scénario contrefactuel sont repris au Tableau 4 ci-dessous, en utilisant ledit taux d'actualisation intermédiaire de 30%.]

Tableau 4 : Indicateurs financiers de CARMAT (avec et sans aide) et du scénario contrefactuel

	Scénario contrefactuel	Programme CARMAT	Programme sans aide
VAN	[...]	[10-20M€]	[(-5)-0M€]
TRI	[...]	[...]	[...]
Délai de récupération du capital*	[...]	[...]	[...]
Exposition financière maximale*	[...]	[...]	[...]

* Le délai de récupération du capital et l'exposition financière maximale sont calculés sur la base des flux de trésorerie non actualisés]

- (80) Comme indiqué dans ce tableau, il convient de noter que, sans aide, Carmat SAS ne pourrait mener les activités de recherche du programme CARMAT sans que la VAN du programme ne soit négative. L'aide d'Oséo Innovation permet à Carmat SAS de lancer le programme en amorçant la chaîne de financement (diminution du montant de

¹⁷ L'échéance de 2024 correspond à la fin de protection de la plupart des brevets de Carmat SAS.

¹⁸ Il s'agit d'un scénario fictif construit pour les besoins de la démonstration, dans lequel Carmat SAS réaliserait la totalité des activités de R&D du projet, sans toutefois bénéficier de l'aide. Dans ce scénario sans aide au projet CARMAT, Dedienné Santé, VAI, HEF R&D et PaxiTech deviendraient sous-traitants de Carmat SAS, suivant la logique industrielle du secteur de la défense.

¹⁹ CARMAT est au stade préclinique. Le taux applicable aux médicaments au stade préclinique est de 50-70%. Ces taux élevés s'expliquent par la faible probabilité pour un candidat médicament en préclinique d'être mis sur le marché (environ 10%). Les dispositifs médicaux (tels que CARMAT) ont un profil de développement moins risqué que les médicaments (durée de développement moins longue, possibilité d'ajuster le dispositif en cours de développement). Il est donc possible de considérer que le risque associé à CARMAT est relativement moins élevé, et serait ainsi plus proche du taux d'actualisation d'un médicament en cours d'essais cliniques de phase 2-3, soit autour de 40%.

financement restant à trouver, assurance des investisseurs potentiels par rapport à l'évaluation des risques) et en réduisant très sensiblement son exposition financière maximale, [...].

iv. Montant des investissements et flux de trésorerie

- (81) Carmat SAS réalisera un investissement de départ important dans le cadre du programme CARMAT, pour un montant total de 14,5 M€ par an en moyenne pendant 5 ans pour la R&D, soit 72,6 M€ au total. En outre, le programme est d'une longueur exceptionnelle pour une start-up technologique puisque dans le scénario nominal du plan d'affaires les premières ventes ne devraient être réalisées qu'en année 5, au terme de la phase de R&D [...] et Carmat SAS devra attendre l'année [...] pour que le cash flow devienne positif et l'année [...] pour que la somme des flux de trésorerie devienne positive.
- (82) Ces délais sont très longs par rapport à ceux classiquement acceptés par les capitaux-risqueurs, en particulier quand ils sont mis en regard des risques très importants auxquels est soumis le programme CARMAT.

v. Niveau de risque

- (83) De façon générale, plus la technicité d'un programme de R&D est grande et plus le nombre d'intervenants impliqués est important, plus la probabilité d'échec augmente. En l'espèce, compte tenu de l'ambition scientifique, du nombre de partenaires et de la durée du programme, les risques attachés à CARMAT semblent importants, et seraient de nature technologique, réglementaire, économique et financière.
- (84) Le *risque technologique* : la prothèse pourrait ne pas être adoptée par le corps médical s'il jugeait qu'elle présente un rapport bénéfique / risque insuffisant pour le patient ou trop compliqué à gérer pour le personnel ; la fiabilité de la prothèse pourrait se révéler limitée (durée de vie inférieure à trois ans, par exemple) ; des problèmes pourraient être rencontrés pendant la phase d'essais cliniques (par exemple, insuffisance de l'hémocompatibilité de la prothèse) ; la durée du développement pourrait s'avérer plus longue que prévue.
- (85) Le *risque réglementaire* : les demandes réglementaires pour autoriser le démarrage des essais cliniques pourraient être plus importantes que prévu ; en particulier, il pourrait s'avérer difficile de réaliser un dossier acceptable par la FDA aux États-Unis.
- (86) Le *risque économique* : la diffusion du cœur artificiel pourrait s'avérer plus lente que prévu (moindre croissance des ventes), un dispositif concurrent pourrait arriver sur le marché, les mécanismes de remboursement des dispositifs cardiaques implantables par les organismes de sécurité sociale ne sont toujours pas prévus.
- (87) Le *risque financier* est principalement lié à l'éventualité d'un besoin de financement supérieur aux prévisions ; ceci pourrait être consécutif à la nécessité de développements plus importants, à un retard dans le programme impliquant de couvrir les frais fixes, à des résultats mitigés d'études cliniques qui nécessiteraient plus de temps ainsi que des études supplémentaires avant le marquage CE.
- (88) L'analyse de risque confirme ainsi que, en l'absence d'un soutien public, le scénario contrefactuel aurait été retenu par Carmat SAS au détriment du programme CARMAT.

vi. Évaluation continue

- (89) Au titre du dernier alinéa du point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I, la Commission considère comme positif au regard de l'effet d'incitation qu'une évaluation continue de l'avancement du programme soit prévue.
- (90) Le programme CARMAT fera l'objet d'une évaluation opérationnelle continue qui sera précisée contractuellement avec Oséo. Des étapes clés propres à chaque lot, ainsi que des jalons décisionnels, ont été définis et seront inscrits dans la convention d'aide. Ils permettront de suivre et le cas échéant de réorienter le programme. Les jalons décisionnels permettent, s'ils ne sont pas franchis, d'arrêter les lots correspondants du programme et de remettre en cause tout ou partie de l'aide de l'Oséo. Au-delà des ces étapes préétablies, des revues extraordinaires pourront être provoquées à tout moment sur demande du chef de file ou d'Oséo pour anticiper les évolutions du programme.

vii. Conclusion sur l'effet d'incitation

- (91) Au regard de ce qui précède, la Commission est en mesure de conclure que Carmat SAS n'entreprendrait pas les activités de recherche menées dans le cadre du programme CARMAT si l'aide d'État en objet ne lui était pas octroyée.

3.4.4. Proportionnalité de l'aide

- (92) L'analyse de la proportionnalité des aides d'État 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 au point a) ci-dessous, en ce qui concerne les catégories de recherche et les coûts éligibles, au point b) – ci-dessous, en ce qui concerne les intensités d'aide et au point c) ci-dessous, en ce qui concerne les avances remboursables.
- (93) 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 7,5 millions d'euros. En conformité avec le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I, la Commission analyse donc au point e) ci-dessous dans quelle mesure l'aide accordée à Carmat SAS 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 point d) ci-dessous.

a) Catégories de recherche et coûts éligibles

- (94) 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 (RI) et de développement expérimental (DE).
- (95) Les autorités françaises ont classifié en recherche industrielle les études (spécification et définition des éléments constituant le cœur, étude de faisabilité, étude de sécurité pour les sous-systèmes, analyse des risques, formulation et compréhension des problèmes), les tests (mise en œuvre des tests en laboratoire, et essais précliniques sur les prototypes fonctionnels, notamment sur les nouveaux matériaux, nouveaux composants, et la mesure d'activité), les procédés (création des procédés innovants, faisabilité sur les composants élémentaires, définition de protocoles de fabrication et élaboration) ainsi que les coûts liés à la réalisation de prototypes destinés à réaliser des tests en laboratoire ou des tests précliniques.
- (96) Elles ont classé en développement expérimental la conception des éléments constituant le cœur systèmes, en tenant compte des contraintes précédemment

identifiées, l'adaptation des procédés, les essais de qualification, la réalisation des prototypes pour les essais cliniques (chez l'homme), la réalisation des études cliniques, le suivi et l'analyse des résultats cliniques et la qualification de performances / retour d'expérience de démonstrateurs.

(97) 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.

(98) Enfin, comme indiqué au Tableau 2 ci-dessus, la Commission a vérifié que les coûts éligibles proposés par les autorités françaises sont bien conformes aux coûts identifiés par 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 de recherche ;
- le coût des instruments et du matériel est retenu dans la mesure où et aussi longtemps qu'il est utilisé pour le programme de recherche ;
- les coûts de la recherche contractuelle et des services équivalents couvrent les coûts utilisés exclusivement pour le programme de recherche ;
- les frais généraux se limitent aux frais généraux additionnels supportés directement du fait du programme de recherche ;
- les autres frais d'exploitation sont retenus dans la mesure où ils sont supportés uniquement du fait de l'activité de recherche.

b) Intensité des aides en faveur des programmes de R&D

(99) Comme indiqué au point (33) ci-dessus, les activités de recherche industrielle du chef de file et de ses partenaires seront aidées par l'intermédiaire de subventions, avec une intensité d'aide de 50 %. Ce taux est conforme au point 5.1.2 de l'Encadrement R&D&I.

c) Avances remboursables

(100) Les activités de développement expérimental du chef de file Carmat SAS seront aidées sous forme d'avances remboursables. L'intensité appliquée sera de 40 %.

(101) En ce qui concerne les conditions de remboursement de ces avances, la Commission doit, conformément au point 5.1.5 de l'Encadrement R&D&I vérifier qu'elles ont été établies sur la base d'une hypothèse prudente et raisonnable.

(102) Deux produits seront commercialisés à l'issue du programme : le cœur artificiel CARMAT avec ses sous-systèmes internes et externes (hors console de soins intensifs) et la console de soins intensifs utilisée pendant l'opération et en service de soins intensifs.

(103) Les hypothèses sur lesquelles se fondent les conditions de remboursement reposent sur des études de pré-marketing en phase de R&D, réalisées en collaboration étroite avec

[...] ²⁰, lesquels ont permis d'estimer le prix de vente du système CARMAT à [...] € et celui de la console de soins intensifs à [...] € ²¹. Les plans d'affaires intègrent une baisse progressive du prix de vente, qui sera rendue possible grâce à l'amélioration des savoir-faire et des processus: l'hypothèse a été faite que le prix de vente du système CARMAT baisserait progressivement à [...] € en [...].

- (104) Comme indiqué à la section 3.5.2 ci-dessous, le cœur CARMAT sera destiné, dans sa première définition, à une demande éligible d'environ [...] unités par an dans les pays développés.
- (105) Le scénario nominal des plans d'affaires prévoit une cible de couverture du marché potentiel de 7,3% dans les pays développés à l'horizon des plans d'affaires, soit 2024. Le marquage CE du produit, prévu en 2013, devrait permettre le déploiement progressif du produit en Europe. La commercialisation dans le reste du monde (le Japon et les États-Unis principalement) devrait intervenir respectivement en 2014 et 2015. A cet égard, il convient cependant de noter que la capacité maximale des moyens hospitaliers actuellement en place pourrait être atteinte vers 2019 ce qui, en absence de formation anticipative d'équipes supplémentaires, pourrait conditionner le développement des scénarios commerciaux de CARMAT ²².
- (106) Sur la base des indications fournies par la France, la Commission peut conclure que le scénario nominal est un scénario prudent et raisonnable.
- (107) Le montant courant des avances et des remboursements est actualisé au taux communautaire de référence en vigueur à la date de décision d'octroi de l'aide, soit 5,19 % pour la France. Pour Carmat SAS, la durée des retours financiers a été fixée à 7 ans de remboursement, ou jusqu'à un plafond de remboursements cumulés de [...] M€ si celui-ci est atteint avant les 7 ans.
- (108) En actualisant les données financières au taux susmentionné, il apparaît que dans tous les cas (c'est-à-dire dans le scénario nominal des plans d'affaires, comme dans les scénarios pessimiste et optimiste) les remboursements actualisés seront supérieurs aux avances actualisées ²³. Par ailleurs, ils seront proportionnels au degré de réussite du programme.

²⁰ [...]

²¹ A titre de comparaison, les assistances ventriculaires modernes à base de turbine sont commercialisées à des prix d'environ 100 k€, et leurs consoles de pilotage autour de 30-40 k€. Les assistances ventriculaires de génération précédente sont commercialisées à des prix de l'ordre de 50-70 k€.

²² Le scénario optimiste est basé sur une cible de couverture du marché potentiel des pays développés de [...] % à l'horizon des plans d'affaires, soit 2024. Ce scénario optimiste fait l'hypothèse qu'un grand nombre de critères de succès serait satisfait (performance, qualité de vie, facilité d'implantation, implication des équipes chirurgicales, mise sur le marché avancée, environnement concurrentiel et de remboursement favorables). Dans ce scénario, la limitation des capacités hospitalières pourrait cependant être cruciale dès l'année [...], soit [...] ans après la mise sur le marché initiale. Le scénario pessimiste est basé sur une cible de couverture du marché potentiel des pays développés de [...] % à l'horizon des plans d'affaires, soit 2024. Le marquage CE du produit interviendrait toujours en [...], mais la commercialisation dans le reste du monde (Japon principalement) ne devrait intervenir qu'en [...], en même temps qu'aux États-Unis. Ce scénario pessimiste fait l'hypothèse que plusieurs critères de succès de type économique ou réglementaire seraient dégradés. Enfin, dans ce scénario pessimiste, les limitations des capacités hospitalières ne devraient pas être atteintes avant [...].

²³ La VAN des avances remboursables est de 12 348 K€. Dans le scénario nominal, Carmat SAS remboursera 24 540 K€, dans le scénario positive elle remboursera 30 742K€ et 13 276K€ dans le scénario pessimiste.

(109) Il ressort de ce qui précède qu'en ce qui concerne les avances remboursables, la mesure notifiée est en ligne avec les dispositions du point 5.1.5 de l'Encadrement R&D&I.

d) Cumul

(110) L'aide en question peut être cumulée avec d'autres aides, dans la limite des plafonds d'aide fixés dans l'Encadrement R&D&I. 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'aides supplémentaires, le soutien d'Oséo serait réajusté en cas de cumul constaté. La Commission est donc en mesure de conclure que les règles de cumul définies au chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I sont bien respectées.

e) Aide limitée au minimum

(111) Dans le cadre de l'examen approfondi de l'aide attribuée à Carmat SAS, les autorités françaises ont présenté des informations complémentaires garantissant que l'aide est limitée au minimum nécessaire, tel que requis par le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I.

(112) Grâce à l'aide, Carmat SAS peut réaliser le programme CARMAT et elle apporte une contribution financière supplémentaire de 40 624 k€ (72 574 k€ - 31 950 k€). Carmat SAS reçoit une aide de 17 443 k€ sous forme de subvention pour ses travaux de recherche industrielle et de 14 507 k€ sous forme d'avances remboursables pour ses travaux de développement expérimental. Les avances remboursables induisent, par construction, des distorsions de concurrence moins importantes que les autres formes d'aide utilisées. En effet, dans tous les scénarios des plans d'affaires, y compris le scénario pessimiste, Carmat SAS remboursera la totalité de l'avance reçue, y compris les intérêts d'actualisation. Dans le scénario de succès commercial raisonnable, Carmat SAS ne conservera *in fine* qu'une aide pour ses travaux de recherche industrielle. Cette aide sera elle-même très réduite en valeur actualisée, une fois que les avances remboursables auront été remboursées, soit 1 492 k€ net (13 684 K€ subvention + 12 348 avance K€ - 24 540 K€ remboursement).

(113) Compte tenu de ce qui précède, la Commission considère que l'aide versée à Carmat SAS est limitée au minimum nécessaire.

f) Conclusion sur la proportionnalité de l'aide

(114) En conclusion, pour l'ensemble des raisons évoquées ci-avant, la Commission estime que l'aide accordée à Carmat SAS est proportionnée.

3.5. Distorsion de la concurrence et des échanges

(115) Le point 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. L'Encadrement R&D&I ne prévoit pas d'analyse de l'impact sur la concurrence et les échanges des aides à la R&D dont le montant est inférieur à 7,5 millions d'euros et qui sont conformes aux critères de compatibilité des chapitres 5, 6 et 8. A ce titre, la Commission n'est donc tenue d'identifier les potentielles distorsions de la concurrence et des échanges que sur les marchés affectés par les aides attribuées à Carmat SAS.

3.5.1. Analyse des besoins médicaux

- (116) Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité au monde (30% en 2005) devant le cancer²⁴. En Europe, elles sont responsables de près de la moitié des décès (49% en 2005)²⁵.
- (117) L'insuffisance cardiaque (IC) est l'aboutissement de la plupart des maladies cardiaques, qui consiste en un état physiopathologique où une anomalie de la fonction cardiaque réduit la capacité de contraction des ventricules qui deviennent incapables d'assurer un débit sanguin compatible avec les nécessités métaboliques de l'organisme. En d'autres termes, le cœur ne remplit plus alors sa fonction de "pompe".
- (118) L'insuffisance cardiaque est actuellement la seule maladie cardiovasculaire en progression malgré les progrès thérapeutiques. Sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2% de la population²⁶ : entre 62 et 124 millions de personnes souffrent d'insuffisance cardiaque dans le monde. Comme l'incidence de la maladie atteint 2 à 3% de la population des pays développés (Europe, États Unis, Japon), le nombre d'insuffisants cardiaques y est d'environ 14 millions de personnes.²⁷
- (119) A la suite d'un infarctus massif du myocarde, le patient peut souffrir d'insuffisance cardiaque aigüe terminale (ICAT), alors que les cardiomyopathies dilatées peuvent induire une insuffisance cardiaque chronique terminale (ICCT).
- (120) Les cœurs artificiels viennent en remplacement du cœur naturel malade du patient de façon définitive (traitement connu sous le nom de *destination therapy*²⁸). Les patients de moins de 70 ans atteints de ICCT ou ICAT et qui présentent une insuffisance cardiaque bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule, peuvent être éligibles à un cœur artificiel. Les patients qui ont subi une transplantation cardiaque, mais qui souffrent d'une "maladie du greffon" ou d'une atteinte du greffon (cardiomyopathie, par exemple) pourraient également être éligibles. En revanche, les cœurs artificiels seraient contre-indiqués pour les patients [...] souffrant de troubles neuropathologiques ou psychopathologiques ou d'infections évolutives.
- a) Premier groupe-cible pour le marché des cœurs artificiels : la sous-population des patients souffrant d'ICCT 4
- (121) En ce qui concerne l'ICCT, les praticiens distinguent 4 niveaux mesurant la sévérité de l'insuffisance cardiaque (ou l'ampleur du handicap) à l'aide de la grille de la New York Heart Association (NYHA). Par exemple, les cas les plus sévères – les patients de classe 4 (ou ICCT 4) ne sont confortables qu'au repos et ressentent des symptômes

²⁴ World Health Organization – Fact sheet n°317 – February 2007 – Cardiovascular diseases.

²⁵ European cardiovascular disease statistics – 2005 Edition - British Heart Foundation & European Heart Network.

²⁶ Malek G. Massad – Surgical options for the management of congestive heart failure – *Cardiology* 2004;101:5-6.

²⁷ J.J.V. McMurray and S.Stewart – The burden of heart failure – *European Heart Journal Supplements* -2002 – 4 (Supplement D) D50-D58.

²⁸ Par opposition au *bridge to transplant*, qui propose des dispositifs d'assistance dans l'attente d'une transplantation.

au moindre effort physique. Dans les pays développés, environ un million de personnes sont ICCT 4²⁹ (soit 5 à 10% de l'ensemble des insuffisants cardiaques).

(122) Considérant qu'un tiers de cette population est âgé de moins de 70 ans, il est raisonnable d'estimer que, dans les pays développés, une population de 330 000 personnes ICCT 4 ont épuisé toutes les possibilités de traitement médicamenteux.

(123) Une première moitié de cette population est plus précisément atteinte d'insuffisance mono-ventriculaire sans risque de contamination de l'autre ventricule et peut désormais être traitée par des dispositifs d'assistance ventriculaire. L'autre moitié de cette population (165 000 personnes) souffre d'insuffisance bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule. Pour le moment, la seule réponse thérapeutique actuellement envisageable est le remplacement du cœur natif. L'espérance de vie de cette sous-population est de 50% à 1 an³⁰. Ainsi, dans les pays développés, ce sont environ 82 500 patients atteints d'ICCT 4 qui décèderont dans l'année.

b) Second groupe-cible pour le marché des cœurs artificiels : la sous-population des patients souffrant d'ICAT

(124) L'infarctus du myocarde étendu (destruction massive du myocarde) ou insuffisance cardiaque aiguë terminale (ICAT) constitue également une source de besoin importante en substituts cardiaques. L'infarctus du myocarde affecte environ 120 000 personnes par an en France³¹ et 850 000 aux États Unis³². Son incidence varie en fonction du sexe (les femmes étant moins sujettes aux infarctus du myocarde) et en fonction des zones géographiques et de leurs régimes alimentaires. L'incidence peut aller de 8‰ en Finlande à 0,75‰ au Japon. Au total, dans les pays développés, le nombre annuel d'infarctus du myocarde peut être estimé entre 2 et 2,3 millions.

(125) Dans 10% des cas, cette maladie se manifeste sous sa forme la plus grave, l'infarctus du myocarde étendu (40 à 50% de la masse myocardique touchée). A ce stade, le cœur natif ne peut plus assurer la fonction de pompage : la seule réponse du praticien est la transplantation cardiaque.

(126) Environ 200 000 à 230 000 personnes sont atteintes chaque année par un infarctus du myocarde étendu. Sachant que leur mortalité à un an est de 70%³³, il est possible d'estimer que, dans les pays développés, près de 150 000 personnes atteintes d'ICAT vont décéder dans l'année.

3.5.2. *L'offre de Carmat et sa couverture du marché*

(127) Carmat SAS envisage de concevoir et de commercialiser un cœur artificiel. Une telle solution thérapeutique n'existe pas encore : elle ne verra le jour qu'en cas de succès et qu'à l'issue de l'horizon du programme de cinq ans. Elle devrait alors être composée de produits implantables, de produits portables et de produits externes qui participeront à

²⁹ Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé – Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque – Avril 2001.

³⁰ Srinivas Murali – Long-term circulatory support – The left ventricular assist system for advanced heart failure – Business briefing US Cardiology 2004.

³¹ Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde – Mai 2007.

³² Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update At a Glance – American Heart Association and American Stroke Association.

³³ N. Zili – Conférence sur l'état de choc cardiogénique – Hôpital Lariboisière – 2004.

l'alimentation électrique de la prothèse et au suivi du patient à domicile. Par ailleurs, une console de "soins intensifs" sera associée au système et permettra le contrôle de la prothèse durant l'opération et lors du séjour post opératoire du patient en soins intensifs.

- (128) D'un point de vue technique, le programme CARMAT vise à mettre sur le marché un cœur artificiel pour le patient en état :
- d'insuffisance cardiaque chronique terminale (ICCT) dérivée d'une cardiomyopathie valvulaire ou ischémique dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est inférieure ou égale à 30% ;
 - d'ICCT résultant de cardiomyopathie dilatée dont le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) est strictement supérieur à 55 mm et le volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) est strictement supérieur à 120 mL ;
 - d'insuffisance cardiaque aigue terminale (ICAT) consécutif à un infarctus massif du myocarde.
- (129) Il ressort de ce qui précède que l'offre de Carmat SAS pourrait permettre de satisfaire les besoins suivants : dans les pays développés, les cœurs artificiels pourraient sauver environ 232 500 personnes par an, dont 82 500 atteintes d'ICCT et 150 000 atteintes d'ICAT. Il convient par ailleurs de noter que le nombre des patients concernés est en progression constante de +2% par an et risque de s'accroître dans les années à venir compte tenu du phénomène de vieillissement des populations.
- (130) Malgré ses efforts de miniaturisation, le programme CARMAT ne permettra pas de produire un cœur artificiel CARMAT qui puisse être compatible, au moins dans sa première définition, avec les thorax de tous les patients. Le marché éligible³⁴ de CARMAT devrait donc compter un total d'environ [...] prothèses / an dans les pays développés.

3.5.3. Définition des marchés pertinents pour l'analyse de l'espèce

a) Marchés de produits

i. Le marché des dispositifs médicaux

- (131) Globalement, les programmes de cœur artificiel, CARMAT inclus, peuvent être rattachés au secteur économique des dispositifs médicaux. Les cœurs artificiels destinés à un traitement définitif (*destination therapy*) pourraient ainsi constituer un nouveau segment de ce marché en tant que tel.
- (132) Selon les autorités françaises, sur la base de deux études sectorielles³⁵, le chiffre d'affaires de l'industrie des technologies et dispositifs médicaux dépasse 200 milliards d'euros. Les États-Unis dominent largement ce marché avec 80 milliards d'euros,

³⁴ L'estimation repose sur l'hypothèse que le cœur réalisé à l'issue du programme CARMAT pourra s'intégrer dans 70% des thorax masculins, tandis que très peu de femmes pourront être éligibles. L'estimation tient également compte des différences dans la prévalence de l'ICCT et de l'ICAT pour les hommes et les femmes.

³⁵ « Innovation technologique & secteurs d'application », Oséo, 2005 et « European markets for cardiac surgery devices », Millenium Research Group, 2007.

alors que l'Europe³⁶ arrive en deuxième position, avec un marché de 56 milliards d'euros.

(133) L'Europe est largement sous-représentée dans le secteur des implants cardiaques : les chirurgiens cardiaques y utilisent des dispositifs provenant à 90% des États-Unis, qui comprennent principalement :

- les dispositifs de traitement de l'arythmie cardiaque, dont le marché mondial est évalué à 10 milliards de dollars, sur lequel deux acteurs européens seulement sont présents (Sorin et Biotronik) ;
- les valves cardiaques, dont le marché représente 900 millions de dollars, avec un seul acteur européen (Sorin) ;
- les assistances ventriculaires, dont le marché avoisine les 300 millions de dollars, avec un seul acteur européen (Berlin Heart).

ii. Le segment des systèmes d'assistance cardiaque (CASD)

(134) Selon la typologie du Millenium Research Group, des dispositifs médicaux pour la chirurgie cardiaque sont de différents types et comprennent :

- les valves cardiaques ;
- les prothèses destinées aux pontages coronariens (CABG);
- les dispositifs endoscopiques de recueil de veine (EVH);
- les systèmes d'assistance à l'anastomose (AADs);
- les systèmes d'assistance cardiaque proprement dite, tel assistance ventriculaire et cœur artificiel (CASDs);
- les systèmes d'ablation chirurgicale.

(135) Le segment des dispositifs médicaux pour la chirurgie cardiaque représentait en 2006 un marché de 400 millions de dollars en Europe, dont \$100 M pour les systèmes d'assistance cardiaque. La croissance prévue du marché des CASD est de 15% par an sur la période 2007-2011.

⇒ Distinction entre assistance ventriculaire et cœur artificiel

(136) Les assistances ventriculaires sont des dispositifs intra ou extra corporels indiqués pour des malades atteints d'insuffisance mono-ventriculaire sans risque de contamination de l'autre ventricule. Connectées en parallèle du cœur natif, elles viennent supporter le ventricule déficient (principalement le gauche) dans sa fonction de pompage.

(137) Jusqu'en 2002, ces dispositifs étaient utilisés uniquement en attente de transplantation. Mais depuis que les essais cliniques REMATCH se sont avérés positifs, cinq produits d'assistance ont reçu l'autorisation de mise sur le marché pour des traitements définitifs (en *destination therapy*) : le HeartMate XVE de Thoratec aux États-Unis et les Novacor, Jarvik2000, De Bakey et HeartMate 2 qui ont obtenu le marquage CE

³⁶ Les entreprises européennes actives dans le secteur du dispositif médical sont essentiellement des filiales de groupes américains (Boston Scientific, Medtronic, Stryker, Edwards Lifesciences, Tyco Healthcare, Johnson & Johnson), ou des groupes de l'imagerie médicale et du diagnostic (Siemens, Philips, Toshiba, GE Healthcare) ainsi qu'un très grand nombre de PME (environ 9500).

pour cette même utilisation dans l'Union européenne. Dans le futur, ces dispositifs devraient pouvoir répondre à environ la moitié des besoins en *destination therapy* des ICCT 4 (proportion d'insuffisances mono-ventriculaires sans risque de contamination de l'autre ventricule), soit environ 82 500 malades par an dans les pays développés.

(138) Il n'y a pas de substituabilité entre les dispositifs d'assistance ventriculaire et les futurs cœurs artificiels. Bien que les deux types de prothèses soient destinés à être utilisés en *destination therapy*, ils ne visent pas les mêmes pathologies et ne sont donc pas destinés aux mêmes patients :

- les transplantations cardiaques et les cœurs artificiels s'adressent aux malades atteints d'ICAT ou d'ICCT bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule ; une assistance ventriculaire ne constitue pas pour eux une réponse thérapeutique adaptée.
- les dispositifs d'assistance ventriculaire sont en revanche recommandés pour les malades atteints d'ICCT mono-ventriculaire sans risque de contamination de l'autre ventricule ; en revanche, le cœur artificiel n'est pas indiqué pour ces insuffisants cardiaques, car il ne répond pas à leur pathologie.

⇒ *Distinction entre solutions provisoires d'attente d'une transplantation ("bridge to transplant") et traitements définitifs ("destination therapies")*

(139) Au sein des cœurs artificiels, il convient de faire une différence entre les dispositifs temporaires qui ont pour objet de donner une option aux patients en attente de transplantation et les prothèses qui peuvent être implantées définitivement (en *destination therapy*). Par exemple, Cardiowest, la première génération de cœurs artificiels produite et commercialisée par Syncardia, une entreprise nord-américaine, était mise en marche de façon pneumatique, ce qui ne permettait qu'une mobilité limitée au patient et en tous les cas ne satisfaisait pas aux exigences d'un traitement définitif.

⇒ *Distinction entre greffons naturels et cœurs artificiels*

(140) A l'heure actuelle, la transplantation cardiaque constitue la seule solution thérapeutique pour les malades atteints d'insuffisance bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule. Elle semble être particulièrement efficace : le taux de survie des transplantés à 9 ans est de 50%.

(141) Cependant, la transplantation n'est pas en mesure de répondre à l'intégralité des besoins des malades d'ICCT 4 et d'ICAT. La réponse partielle qu'elle permet d'apporter à ces besoins s'explique par les difficultés importantes auxquelles la transplantation est confrontée :

- Le nombre de greffons³⁷ a toujours été notoirement insuffisant, mais il tend encore à diminuer depuis plusieurs années : par exemple, en France, le nombre de greffes cardiaques a été divisé par deux, passant de 632 greffes en 1991 à seulement 339 greffes en 2005.

³⁷ Seulement 3 500 à 4 500 greffes sont dénombrées chaque année dans le monde entier, dont environ 2 000 transplantations pour les seuls États-Unis.

- La thérapeutique immunosuppressive n’empêche pas le rejet chronique et elle s’accompagne d’effets délétères (cancers et infections).
- De très nombreuses contre-indications interdisent l’accès à la greffe pour bon nombre de malades : hypertension pulmonaire, infection chronique, antécédent de cancer.

b) Marché géographique

(142) Même si elles indiquent qu’il convient de tenir compte des potentielles barrières réglementaires³⁸ qui pourraient constituer un obstacle de nature à restreindre l’étendue géographique du marché des cœurs artificiels, les autorités françaises considèrent qu’à l’échéance du programme CARMAT, soit à l’horizon 2020, le marché pertinent sera de dimension mondiale.

(143) S’il ne peut effectivement pas être exclu que les différences entre régimes juridiques applicables en matière de santé publique (autorisation de mise sur le marché refusée ou retardée, remboursement des dispositifs cardiaques implantables par les organismes de sécurité sociale moins favorables, etc.) soient à l’avenir de nature à segmenter le marché mondial des cœurs artificiels en autant de marchés géographiques distincts, il reste que le nombre restreint d’acteurs potentiels et leurs implantations respectives dans l’ensemble des pays développés, plaide *a priori* pour une compétition mondiale tant lors de phases de recherche que lors de la commercialisation des cœurs artificiels. C’est ainsi que Carmat SAS envisage de développer puis de commercialiser son futur cœur artificiel CARMAT dans l’ensemble des pays développés à partir de ses seules lignes de production européennes (l’installation d’une première ligne est prévue en [...], puis une seconde en [...], et une troisième en [...]).

c) Conclusion en termes de définition des marchés pertinents

(144) Il ressort de ce qui précède que le marché pertinent pour l’analyse de l’espèce est le marché mondial des cœurs artificiels destinés aux traitements définitifs (c’est-à-dire en *destination therapy*), ainsi que les dispositifs complémentaires pour les soins intensifs. Aucun autre produit ne semble être un substitut adéquat :

- les dispositifs d’assistance ventriculaire en *destination therapy* sont seulement préconisés pour les patients qui souffrent d’insuffisance mono-ventriculaire sans risque de contamination de l’autre ventricule ;
- pour les patients qui souffrent d’ICAT ou d’ICCT bi-ventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l’autre ventricule, le meilleur substitut au cœur artificiel en *destination therapy* est le greffon naturel destiné à la transplantation, mais il ne s’agit pas d’un produit commercial et, en tout état de cause, les quantités disponibles annuellement sont à ce point réduites qu’elles ne permettent pas de satisfaire l’ensemble des besoins potentiels.

3.5.4. Les concurrents potentiels de Carmat SAS

(145) Les concurrents les plus directs de Carmat SAS sur le marché des cœurs artificiels en *destination therapy* semblent être les cœurs Magscrew, AbioCor, et MiniACcor/ReinHeart, qui d’une part ne sont pas tous parvenus aux mêmes stades

³⁸ A l’instar des médicaments et dispositifs médicaux, la mise sur le marché des cœurs artificiels sera conditionnée à l’autorisation préalable des autorités réglementaires de santé compétentes.

d'avancement et d'autre part, envisagent des pistes de recherche différentes du programme CARMAT.

- (146) Concernant le cœur artificiel Magscrew³⁹, selon les autorités françaises, il pourrait satisfaire un nombre plus important d'insuffisants cardiaques aigus que la première définition de CARMAT. Mais ce résultat éventuel serait obtenu au prix d'une durée de vie plus limitée, car l'augmentation artificielle de la fréquence cardiaque requise pour compenser le faible volume d'éjection de Magscrew (40 cc, à comparer avec l'objectif de [...] de CARMAT) induirait nécessairement des risques de stress importants sur les valves ou les conduits vasculaires⁴⁰.
- (147) Concernant le cœur artificiel AbioCor, celui-ci est développé par Abiomed⁴¹, et a obtenu l'autorisation de la FDA de démarrer des essais cliniques sur 15 patients en juillet 2001. Vu le nombre important d'accidents cérébro-vasculaires qui s'est alors produit (19 sur neuf patients)⁴², l'autorisation de mise sur le marché de la FDA a été limitée à un cadre humanitaire (procédure HDE) en septembre 2006, et aucune implantation ne semble avoir été réalisée depuis.
- (148) Selon le peu d'informations publiques disponibles à cet égard⁴³, Abiomed travaille à présent sur une version nouvelle de son cœur artificiel, l'AbioCor 2, qui devrait en principe se positionner dans le même marché que CARMAT. Le nouveau modèle AbioCor 2 devrait être d'une taille 30% inférieure à l'AbioCor 1 et avoir une durée de vie de 5 ans. Les autorités françaises anticipent que, selon toute vraisemblance, l'AbioCor2 devrait incorporer des améliorations qui minimiseront la formation de caillots (principale difficulté rencontrée avec l'AbioCor 1) mais ne comporterait qu'un seul actionneur. Ainsi, CARMAT se différencierait de l'AbioCor 2 par le fait qu'il inclura deux actionneurs au lieu d'un seul, qu'il reproduira un volume d'éjection physiologique ([...]) grâce à un volume de prothèse relativement plus important, qu'il introduira des matériaux bio et hémocompatibles et qu'il s'adaptera automatiquement aux besoins physiologiques du patient.
- (149) En ce qui concerne les autres concurrents potentiels européens, il ressort des informations publiques disponibles que l'Institut Helmholtz de Aix-la-Chapelle (Aachen, Allemagne) mène actuellement également des recherches sur un cœur artificiel (MiniACcor/ReinHeart). Comparées aux recherches menées dans le cadre de CARMAT, les activités réalisées sur MiniACcor/ReinHeart semblent n'être parvenues qu'à un stade amont assez précoce. Alors que des tests sur des animaux ont été menés pour les deux programmes, il semble que MiniACcor/ReinHeart Accor ne soit pas encore passés par l'étape des tests d'endurance, contrairement à CARMAT qui a conduit une série de tests d'endurance sur toutes les parties des prothèses et les prothèses elles-mêmes depuis 2002.

³⁹ Magscrew est une entreprise contrôlée par un consortium composé de la Cleveland Clinic Foundation, de Foster Miller Technologies, de Wilson Greatbatch et de Whalen Biomedical Inc.. Le projet de cœur artificiel Magscrew a été lancé en 2001 grâce à des financements du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), et a fait l'objet de premiers essais in vitro et in vivo en 2005.

⁴⁰ Cette faiblesse serait d'ailleurs confirmée dans une publication récente : « Pressures generated within the chambers of the MagScrew TAH: an in vitro study. », ASAIO J. 2008 Jan-Feb;54(1):58-63.

⁴¹ Abiomed est une société localisée à Danvers, Massachusetts, créée en 1981 et employant environ 377 personnes pour un chiffre d'affaires de \$58 M (au 31 mars 2008)

⁴² FDA report – Department of Health and Human Services – Eric Chen – Summary of AbioCor clinical and pre clinical testing.

⁴³ Voir par exemple le site d'Abiomed : <http://www.heartreplacement.com/who.html>

- (150) Selon les autorités françaises, MiniACcor/ReinHeart⁴⁴ serait très fortement inspiré du cœur AbioCor, tant dans son architecture que dans les principes retenus : mono actionneur central, valves mécaniques, ventricules en polyuréthane. Ainsi, le concept de cœur artificiel développé par l'Institut Helmholtz semble radicalement différent de celui de CARMAT, notamment en ce qui concerne le nombre d'actionneurs, le type de valves et de matériaux retenus, l'électronique de commande, la forme et le volume ventriculaire.
- (151) Dans ces circonstances, et compte tenu de la différenciation potentielle des principaux produits concurrents (notamment en ce qui concerne les options technologiques disponibles tant pour le concept de prothèse que pour les différents sous-ensembles qui la composent), Carmat SAS ne serait donc pas par ailleurs en mesure d'utiliser ses droits de propriété intellectuelle pour ériger des barrières à l'entrée sur le marché des cœurs artificiels.

3.5.5. Analyse des risques de distorsion de la concurrence et des échanges

- (152) Conformément au point 7.4 de l'Encadrement R&D&I, il convient de vérifier si l'aide accordée à Carmat SAS est susceptible de fausser la concurrence sur le marché affecté de trois manières distinctes : en faussant les incitations dynamiques des opérateurs à investir (a), en créant ou en maintenant des positions de pouvoir de marché (b) ou en perpétuant une structure de marché inefficace (c).

a) Distorsion des incitants dynamiques

- (153) 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, mener les concurrents à réduire leurs plans d'investissements initiaux sur ce marché (effet d'assèchement). Dans son analyse, la Commission considère les éléments examinés ci-après.

i. Montant de l'aide

- (154) L'aide à Carmat SAS est de 31,9 M€ sur cinq ans. Cette aide, dans le scénario nominal des plans d'affaires, sera remboursée avec un intéressement important. *In fine*, Carmat SAS ne conservera que 1,5 M€ en valeur actualisée sur le montant global d'aide reçu, y inclus la subvention. L'aide reçue par Carmat SAS, nette des remboursements d'avances, est donc négligeable au vu des enjeux économiques et de la valeur potentielle du marché pertinent.

ii. Proximité du marché / catégorie d'aide

- (155) L'aide à Carmat SAS concerne des activités de recherche industrielle et de développement expérimental, ces dernières à hauteur d'environ 51%. Bien que les activités de développement expérimental soient plus proches du marché, elles sont

⁴⁴ Les autorités françaises ont par ailleurs relevé que, selon le communiqué de presse du 25 janvier 2009, disponible au lien Internet <http://www.hdz-nrw.de/en/center/press/details.php?id=2232>, le Prof. Reiner Körfer, leader du projet, aurait indiqué que la poursuite du développement de MiniACcor/Reinheart serait conditionnée à l'octroi de financement public, notamment du Land de Nord-Rhin-Westphalie. Ce programme serait donc confronté à des difficultés de financement par le marché comparables à celles qu'a connues CARMAT.

soutenues au moyen d'une avance remboursable de 14,5 M€, qui par construction distord moins la concurrence que les autres formes d'aides. En effet, le montant actualisé des remboursements est supérieur au montant actualisé de l'avance dans tous les scénarios des plans d'affaires. Si le programme (ou une partie du programme) échoue, l'aide sera proportionnelle au degré de réussite du projet.

iii. Procédure de sélection ouverte

- (156) Le programme a été sélectionné dans le cadre d'un appel à projets permanent, sur la base d'une procédure ouverte et transparente mobilisant des critères objectifs préétablis. En particulier, la demande d'aide a été analysée sur la base d'un canevas de référence et a fait l'objet d'expertises indépendantes.

iv. Barrières à la sortie

- (157) 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.
- (158) Les projets de cœurs artificiels concurrents de CARMAT aux Etats-Unis (qui sont les plus avancés) ont démarré depuis de nombreuses années, et leurs promoteurs ont selon toute vraisemblance d'ores et déjà dépensé des sommes importantes de plusieurs dizaines de millions de dollars. Ces investissements sont pour la plupart irrécouvrables, ce qui a pour conséquence que la valeur résiduelle des projets serait quasi nulle en cas d'abandon. Ainsi, en raison du coût important associé à l'abandon de leurs projets, les concurrents de Carmat SAS semblent faire face à des barrières à la sortie de leurs processus d'innovation et trajectoires de R&D particulières. Au lieu d'abandonner leurs projets, ils renforceront très vraisemblablement leurs plans d'investissements pour concurrencer le programme CARMAT.

v. Incitations à se disputer un marché futur

- (159) CARMAT vise un marché nouveau présentant un potentiel de croissance important et sur lequel aucun acteur n'est encore établi. A ce titre, les acteurs potentiels ont de fortes incitations à se disputer ce marché futur. Plus précisément, dans le scénario nominal des plans d'affaires, Carmat SAS prévoit de commercialiser un peu moins de [...] cœurs CARMAT à l'échéance 2024, soit 7,3% seulement des [...] malades d'ICCT4 et d'ICAT éligibles à un cœur artificiel qui pourraient décéder dans l'année.
- (160) Carmat SAS pourrait, en cas de succès, contribuer à créer un marché nouveau, notamment par la levée d'une partie des risques technologiques, réglementaires et commerciaux, qui pour l'heure sont très importants. Partant, le programme augmenterait les incitations de ses concurrents à investir en R&D&I pour finaliser leur propre cœur artificiel.

vi. Différenciation des produits et intensité de la concurrence

- (161) Comme indiqué ci-dessus, il y a une variété d'options et de solutions technologiques explorées à ce jour. CARMAT a fait le choix de reproduire un volume d'éjection physiologique [...], au prix d'un volume de prothèse relativement important ; la conséquence est que le cœur CARMAT ne devrait convenir, dans sa première définition, qu'à 70% en moyenne de la population masculine des marchés visés. Au contraire, d'autres projets misent sur un volume plus faible et une implantation plus facile. Ceci étant, CARMAT sera en concurrence avec de nombreuses autres solutions technologiques existantes ou appelées à être développées à partir de son exemple.

vii. Conclusion sur la distorsion des incitants dynamiques

(162) En conséquence, compte tenu du montant relativement limité de l'aide, de l'intensité de la concurrence et du caractère fortement différenciateur du programme, la Commission estime que l'aide ne devrait pas induire de forte distorsion des incitants dynamiques.

b) Création ou transfert de pouvoir de marché

(163) 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. Ce pouvoir de marché peut se traduire dans une capacité à influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens pendant une période significative au détriment des consommateurs.

(164) Sur les marchés concernés, Carmat SAS vise des parts de marché inférieures au seuil de 25% prévu par le point 7.4.2 de l'Encadrement R&D&I. Dans son analyse, la Commission considère les éléments développés ci-après.

i. Pouvoir de marché du bénéficiaire et structure de marché

(165) Carmat SAS n'est pas aujourd'hui un acteur du marché des cœurs artificiels au sens industriel ou commercial du terme. La société n'a donc aucun pouvoir sur ce marché. En outre, le taux de couverture du marché potentiel des cœurs artificiels envisagé par Carmat SAS à l'horizon 2024 (de l'ordre de 7,3%) laisse une grosse marge de progression aux concurrents qui décideront de lancer leurs propres produits.

(166) Le marché des cœurs artificiels est à peine émergent : selon toute vraisemblance, le marché devrait être durablement caractérisé par une grande variété d'options technologiques mobilisables pour développer un cœur artificiel. Ceci vaut d'autant plus que le cœur artificiel est en fait un système technologique rassemblant un grand nombre d'innovations.

ii. Niveau des barrières à l'entrée

(167) Le cœur artificiel arrivé le premier sur le marché ne sera pas à l'abri de la concurrence de suiveurs éventuels. La concurrence entre produits sera principalement réglée par leurs niveaux de performances relatifs, et un cœur artificiel qui arriverait en deuxième position sur le marché mais avec un niveau de performances supérieur rencontrerait immédiatement une demande. Carmat SAS ne pourra donc pas utiliser sa propriété intellectuelle pour ériger des barrières à l'entrée sur le marché des cœurs artificiels.

iii. Contrainte du côté de la demande

(168) La capacité des plateaux hospitaliers permettant d'implanter un cœur artificiel doit également être prise en compte dans le processus de pénétration du marché. En Europe, on peut estimer à 6 000 par an le nombre potentiel d'implantations de cœurs artificiels en l'état de « l'outil actuel ». Pour aller au-delà de cette limite en termes de nombre d'implantations réalisables, il faudra anticiper la mise en place de nouvelles infrastructures hospitalières et de compétences médicales supplémentaires par les pouvoirs publics. Cette contrainte portant sur les capacités d'accueil hospitalières conditionne par ailleurs tous les scénarios des ventes de CARMAT, ainsi que sa capacité réelle à pénétrer le marché.

iv. Conclusion sur la création de pouvoir de marché

(169) Au regard des positions de Carmat SAS sur les marchés en cause, et des caractéristiques de ces mêmes marchés, la Commission est en mesure de conclure qu'il ne devrait pas y acquérir de pouvoir de marché.

c) Maintien de structures de marché inefficaces

(170) Si elles ne sont pas bien ciblées, les aides à la R&D peuvent entretenir des structures de marchés inefficaces.

(171) Au cas d'espèce, la Commission doit examiner le dynamisme des marchés visés par l'aide. Le programme soutenu, CARMAT, vise le développement d'un cœur artificiel destiné au traitement définitif de patients insuffisants cardiaques. Dans son ensemble, le secteur des prothèses de chirurgie cardiaque se caractérise par un niveau élevé de R&D et d'innovation. A l'évidence, il ne s'agit pas d'une industrie en déclin ni d'une industrie souffrant de surcapacités : il s'agit au contraire d'un marché émergent qui a un potentiel de croissance important, et qui nécessitera des investissements soutenus en R&D dans les prochaines années.

(172) Les entreprises qui se positionnent sur ces marchés, dont Carmat SAS, sont par nécessité extrêmement dynamiques en termes d'investissements de R&D&I. En absence d'aide, Carmat SAS mettrait un terme au développement d'un cœur artificiel destiné à la *destination therapy*. En conséquence, dans la mesure où l'aide au programme CARMAT vise à soutenir la dynamique de croissance du secteur des prothèses cardiaques, il ne semble qu'elle puisse contribuer au maintien de structures de marché inefficaces.

3.5.6. *Conclusion sur la distorsion de la concurrence et les effets sur les échanges*

(173) Sur base des considérations qui précèdent, la Commission considère que les distorsions induites par l'aide accordée à Carmat SAS pour le programme CARMAT ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel du futur marché mondial des cœurs artificiels en *destination therapy*, que dans une proportion limitée.

3.6. Mise en balance

(174) L'aide d'un montant supérieur à 7,5 millions d'euros accordée à Carmat SAS vérifie les critères des chapitres 5, 6 et 8 de l'Encadrement R&D&I. Au surplus, au regard du montant de cette aide, il convient de procéder à un examen approfondi en vertu du chapitre 7 de l'Encadrement R&D&I.

(175) A l'issue de celui-ci, la Commission reconnaît que le programme CARMAT sera porteur d'externalités positives pour l'ensemble de la Communauté. La Commission note que le programme CARMAT souffre d'une défaillance de marché, à savoir une information imparfaite et asymétrique des marchés financiers liée au niveau de risque élevé du programme et des effets externes positifs en matière de dissémination des connaissances. De plus, l'aide d'État notifiée se révèle un moyen d'action adapté dont le montant demeure proportionné. Au regard du niveau de risque du programme et de ses indicateurs financiers, l'aide peut être 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 visés que dans une proportion limitée.

(176) Au regard de ces éléments, la Commission considère que les effets positifs de l'aide octroyée à Carmat SAS l'emportent sur les effets négatifs en conformité avec les

critères du chapitre 7 de l'Encadrement R&D&I. Elle estime que cette aide n'affectera pas la concurrence et les échanges dans une mesure contraire à l'intérêt commun.

4. DÉCISION

- (177) La Commission a décidé de considérer l'aide sous examen comme compatible avec le Traité CE en application de son article 87, paragraphe 3, point c).
- (178) 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 les changements éventuels du programme.

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
Greffes Aides d'État
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