

# Quel partenariat entre recherche publique et industrie ?

## *Être chercheur et créer une entreprise innovante*

Cet article retrace les étapes du projet de création de DiamLite (une *start-up* dédiée à la fabrication industrielle de nanodiamants fluorescents), depuis les premières expériences ayant conduit aux idées et concepts de base sur lesquels elle s'appuie jusqu'au processus de création impulsé par les aides du ministère de la Recherche.

Ce projet est le fruit d'une dizaine d'années de collaboration entre le Centre des Matériaux de Mines ParisTech et l'Unité Inserm 829.

Le récit de cette expérience, qui a été jalonnée de difficultés mais aussi d'opportunités, permet d'identifier certains points (positifs ou négatifs) qui ont fortement influencé cette aventure, et de tirer quelques enseignements plus généraux illustrant les rôles complémentaires de la recherche fondamentale, qui est à l'origine des ruptures technologiques, et de la recherche partenariale, qui constitue la courroie de transmission essentielle entre les concepts académiques et la satisfaction des besoins de la société.

Par **Alain THOREL\***

### INTRODUCTION

En 2012 (dans la catégorie Émergence), puis en 2013 (dans la catégorie Création et Développement), le projet de création de la société DiamLite a été lauréat du concours national d'aide à la création d'entreprises

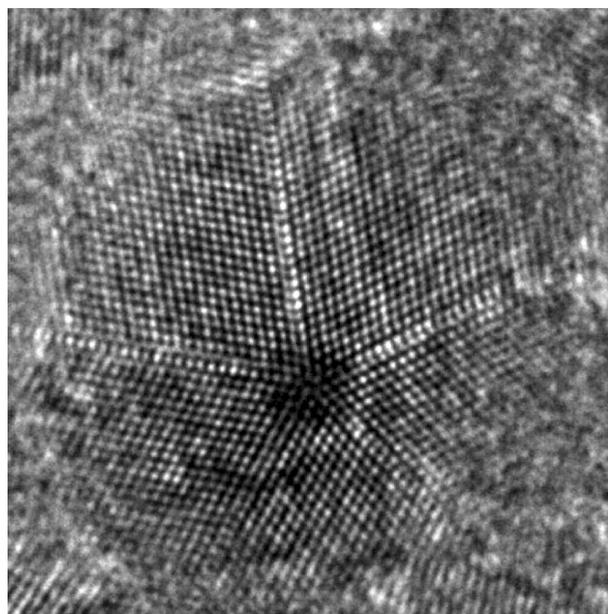
innovantes organisé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Ce projet, que je mène depuis plusieurs années avec mon ami Patrick Curmi, biologiste et médecin, directeur de l'Unité Inserm U829, vise à fabriquer industriellement des nanodiamants fluorescents en vue d'applications dans les sciences de la vie, en physique et dans la science des matériaux. Le lent chemin de percolation entre ces deux succès au concours du ministère de la Recherche et les toutes premières expériences serpen-

\* Directeur de Recherche à Mines ParisTech.

te sur une dizaine d'années, au gré des rencontres, des projets de recherche et des réalisations techniques, de la confrontation entre les sciences du vivant et la physique des matériaux. C'est ce cheminement que nous évoquerons et analyserons ici afin d'apporter un témoignage qui, même s'il n'est pas transposable à toutes les situations, pourra peut-être apporter certains éclairages utiles à qui veut se lancer dans l'aventure de la création d'une *start-up* innovante.

## L'IDÉE INITIALE

Au début des années 2000, j'ai mis en place sur le site d'Évry une plateforme de microscopie électronique (en transmission) commune à l'École des mines de Paris, au Genopole et à l'Inserm. Ce nouvel équipement partagé avec des biologistes devait nous permettre d'amorcer des travaux à la frontière de la biologie et de la physique des matériaux. L'une des premières études réalisées consista à aborder avec Jean-Paul Boudou (du CNRS) la transition des  $sp^2/sp^3$  de nanocarbones dans des molécules polyaromatiques soumises à une conversion thermique sous haute pression. Comme c'est souvent le cas lorsque l'on défriche un domaine entièrement vierge, nous avons réalisé ces premières observations en perruque, c'est-à-dire sans support contractuel. Outre leur intérêt académique important, ces expériences nous ont obligés à pousser le microscope jusqu'à ses performances limites (voir la Figure 1 ci-dessous), et cela nous a permis de prendre pied dans le monde des nanostructures.



**Figure 1** : Structure atomique d'un nanodiamant observé au moyen du microscope électronique en transmission Tecnai F20ST du Centre des Matériaux de Mines-ParisTech. Les points blancs sont des atomes de carbone, séparés d'environ 0,2 nm.

À cette époque, des équipes de photophysiciens de Stuttgart et de l'ENS-Cachan mettaient en évidence un centre coloré particulier du diamant, le centre NV, formé de l'association d'une lacune de carbone et d'un atome d'azote, celui-ci étant une impureté en substitution. L'excitation d'un électron piégé par ce défaut conduit à une série de raies d'absorption et d'émission dans la bande optique interdite : excité dans le vert, le centre NV fluoresce dans le rouge et l'infrarouge. Au contraire des *quantum dots* et des luminophores classiques, cette fluorescence du diamant est inaltérable dans le temps : ni elle ne scintille ni elle ne blanchit ; en outre, par nature, le diamant est bio-compatible et sa surface fonctionnalisable. C'est à ce moment qu'était inaugurée à l'Université d'Évry, par la ministre de la Recherche, l'Unité Inserm U829 dirigée par Patrick Curmi, directeur de Recherche. Ce fut là un premier facteur qui allait s'avérer déterminant pour la suite de l'histoire, car, par un de ces hasards incroyables de la vie, en Patrick Curmi, c'est le frère d'un ami de lycée que je retrouvais ainsi à Évry, quarante ans plus tard ! Évidemment, les liens d'amitié se sont retissés, dans un climat de confiance et d'intérêt scientifique partagé. C'est avec Patrick Curmi que nous avons alors eu l'idée d'utiliser des nanodiamants photo-fluorescents comme marqueurs de protéines à des fins de vectorisation thérapeutique (1).

## LES PREMIERS TRAVAUX FONDATEURS

Cette idée se concrétisa par le projet européen Nano4Drugs (2006-2008) piloté par l'Inserm. Il s'agissait alors de mettre au point un nouveau système de vectorisation de lutte anti-cancer s'appuyant sur ces nanodiamants fluorescents, avec l'objectif de cibler les microtubules (2) pour en affecter la dyna-

(1) Beaucoup de molécules thérapeutiques efficaces existent sur les étagères des laboratoires, mais ne peuvent être administrées par les voies classiques (orale, injection...) en raison de leurs effets secondaires graves. Les travaux de recherche actuels visent à faire parvenir ces médicaments aux cellules/organes malades sans passer par une voie d'administration classique, en utilisant les nanotechnologies ; cela nécessite de fabriquer un « cargo » nanométrique comprenant un marqueur, en l'occurrence une protéine reconnue par la barrière cellulaire pour que le « cargo » puisse franchir la membrane, ainsi qu'une protéine de ciblage (qui va reconnaître les cellules malades et conduire le « cargo » vers celles-ci), puis, bien entendu, la molécule médicamenteuse elle-même. La quantité de médicament ainsi administrée est alors extrêmement réduite. De plus, la substance médicamenteuse va là, et seulement là, où elle est attendue et où elle peut être efficace.

(2) Les microtubules sont des fibres organiques qui constituent le cytosquelette des cellules biologiques. Leur dynamique (les microtubules croissent ou décroissent en fonction de l'environnement local) assure la plasticité des cellules, qui peuvent grâce à eux se déformer aisément. Les microtubules sont étroitement associés à la division cellulaire : en affecter la dynamique permet d'affecter la division cellulaire. C'était là la stratégie anti-cancer proposée par le projet Nano4Drugs, dont l'objectif était de cibler les microtubules de cellules cancéreuses avec une protéine inhibitrice, c'est-à-dire de faire parvenir, au niveau des microtubules, une protéine affectant la dynamique de ces derniers afin d'en inhiber l'activité, et donc d'inhiber cette division cellulaire anarchique qu'est la prolifération cancéreuse.

mique au moyen du greffage d'une protéine inhibitrice. Les travaux montrèrent le potentiel de ce concept, mais la réduction de microdiamants industriels à une taille nanométrique autorisant la traversée des membranes biologiques s'avéra plus ardue que nous ne l'avions prévu.

Sous l'impulsion de Jean-Paul Boudou, l'exaltation de la fluorescence fut mise au point par un processus de création et de migration de lacunes sous irradiation électronique à haute énergie et traitement thermique (voir la Figure 2 ci-dessous). Réduction de taille et exaltation de la fluorescence ont fait l'objet du dépôt de deux brevets en copropriété Inserm-Transfert/ARMINES. Corrélativement, il nous apparut que les caractéristiques de ces nanodiamants fluorescents pouvaient être mises à profit, d'une part, pour créer des codes-barres totalement infalsifiables (pour la lutte anti-contrefaçon et la traçabilité) et, d'autre part, dans la *downconversion* du photovoltaïque (ces deux applications firent l'objet du dépôt de deux brevets par ARMINES).

À la fin des années 2000, nous nous trouvions ainsi en possession d'une technologie permettant d'aborder de multiples applications (cryptographie quantique, émission de photons uniques, ordinateur quantique, thérapeutique locale et vectorisation, biologie quantitative, furtivité, support de catalyse, reformage basse température, photoconversion, marquage de fluides hydrologiques...). Dès lors, sa valorisation nous apparut comme la suite logique et incontournable de nos recherches. Cette idée fut immédiatement soutenue par nos tutelles respectives, puis par Genopole-Entreprises (à Évry), qui accompagna cette démarche de création d'entreprise. Des contacts, d'abord spontanés, puis approfondis, avec des acteurs majeurs de l'industrie du diamant et de la production pétrolière, dès 2008-2009, puis une pré-étude de marché, en 2010, sur les segments du marquage biologique, du marquage anti-contrefaçon et du photovoltaïque nous confortèrent dans cette voie. C'est donc à ce moment que nous décidâmes d'entamer le processus de création de la société DiamLite, entreprise dédiée à la

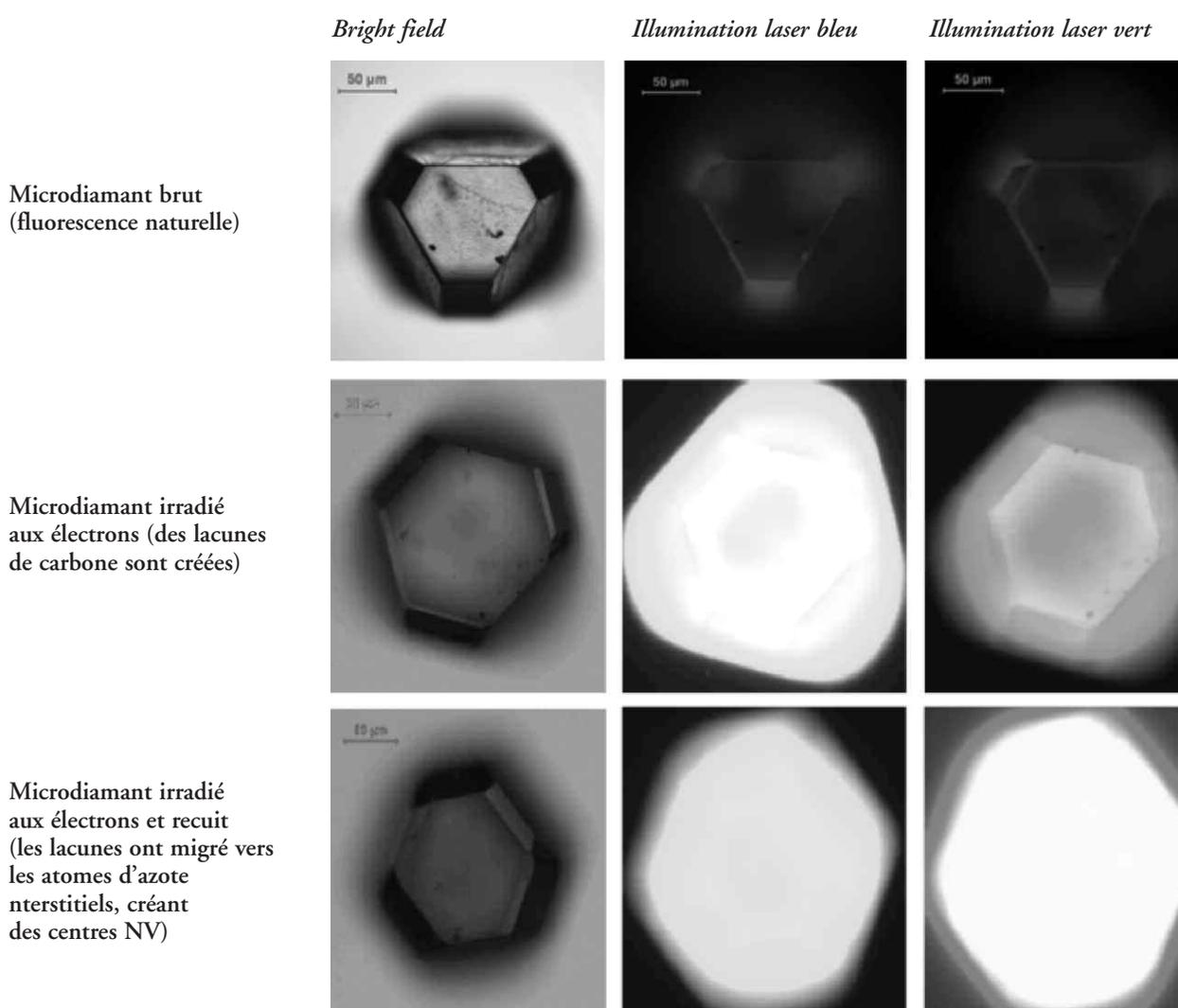


Figure 2 : Fluorescence de microdiamants préparés selon le procédé DiamLite (d'après Patrick Curmi, Inserm U829).

fabrication et à la fonctionnalisation de nanodiamants fluorescents.

De type Société par Actions Simplifiées, l'entreprise est effectivement créée depuis le début de cette année (2014) (son manager, identifié très tôt, ainsi qu'une jeune ingénieure-chimiste ont été embauchés dès sa création). Un responsable du développement sera également recruté à courte échéance et nous sommes, Patrick Curmi et moi-même, ainsi que Marie-Odile David, de l'Université d'Évry, les conseillers scientifiques de cette société. L'un des intérêts majeurs de cette entreprise est le fait qu'elle doit permettre d'essayer, à partir de l'un et de l'autre de nos laboratoires d'origine, des études passionnantes de codéveloppement portant sur des applications des nanodiamants fluorescents en biologie ou en physique des matériaux.

Ce long préambule nous a permis de retracer le chemin sinueux rejoignant en une petite dizaine d'années quelques *manips* à caractère fondamental à une véritable aventure industrielle. De ce cheminement particulier, on ne saurait évidemment tirer d'enseignement généralisable à toutes les situations. Néanmoins, sous certains aspects, ce parcours peut apporter un éclairage intéressant à ce numéro des *Annales des Mines* consacré aux partenariats entre la recherche publique et l'industrie, en particulier parce qu'il est étroitement associé à un laboratoire, le Centre des Matériaux de Mines ParisTech, lequel est un acteur majeur dans le domaine de la recherche partenariale.

---

#### RECHERCHE FONDAMENTALE *VERSUS* RECHERCHE PARTENARIALE

Le terreau sur lequel peut germer une idée, un concept innovant, est souvent le fruit de la conjonction entre un équipement nouveau et la friction entre des paradigmes différents (dans le cas qui nous occupe, la biologie et la science des matériaux). Il faut donc maintenir dans nos structures, et en particulier dans nos écoles, une culture *bottom-up* qui soit garante d'une certaine liberté pour le chercheur et préserver aussi notre capacité à réaliser des expériences non programmées, non incrémentales et non inscrites dans une relation forcément contractuelle.

En ce sens, les aides de ressourcement de type Carnot (même si celles-ci ne rentrent pas dans la catégorie des appels à projets thématiques classiques) sont un outil précieux qu'il convient de sanctuariser. Enfin, une idée nouvelle prend très souvent sa source dans des résultats de la recherche fondamentale, et nous n'y avons pas fait exception, puisque nous nous sommes appuyés sur des travaux menés par des photophysiciens.

Il est donc essentiel de conserver une recherche fondamentale forte, car c'est en elle que se trouvent les ingrédients nécessaires à l'innovation. Il est édifiant de constater que les ruptures technologiques du XX<sup>e</sup> siècle prennent essentiellement leur source dans les résultats de la recherche fondamentale.

La recherche programmée, incrémentale, sur projets a bien sûr un rôle éminent à jouer. Mais l'innovation ne se décrète pas ; on doit inlassablement cultiver la terre sur laquelle elle peut éclore. On ne décrète pas l'augmentation de l'espérance de vie au travers d'un appel à projets. Par contre, l'espérance de vie a fortement augmenté grâce à des contributions de la recherche fondamentale qui n'avaient rien à voir, au départ, avec la santé (comme le laser, les semi-conducteurs indispensables à l'informatique, la supraconductivité sans laquelle il n'y aurait pas de diagnostic par résonance magnétique nucléaire ou encore la morphologie mathématique et la physique nucléaire appliquées à l'imagerie médicale, la structure de l'ADN et la génétique...).

Par le passé, la recherche partenariale s'est appelée recherche appliquée, puis recherche finalisée. Mais c'est bien du même type de recherche scientifique dont il s'agit, celui qui fait le lien entre les concepts académiques et la réalité sociétale. On l'opposait alors, maladroitement, à la recherche fondamentale, celle-ci étant jugée forcément plus noble ! N'avons-nous pas gardé dans nos laboratoires cette sorte de complexe puisque nous n'avons eu de cesse de former des unités mixtes avec le CNRS, en nous condamnant du même coup à la schizophrénie en matière de critères d'évaluation : allait-il s'agir du nombre des contrats, des brevets déposés, de l'expertise apportée à l'industrie ou du nombre de publications ?

Dans mon domaine limité d'expertise – la science des matériaux, et en particulier des céramiques –, un bref regard vers le passé me laisse à penser que les industriels se sont partiellement désengagés des relations contractuelles directes sur des sujets innovants et risqués ; sans doute est-ce là un effet collatéral lié à la création de l'Agence Nationale de la Recherche, un effet non réellement compensé par le Crédit Impôt Recherche, qu'il conviendrait peut-être de davantage redéployer en faveur des PME. Sans doute aussi s'agit-il – phénomènes plus structurels – du glissement constaté depuis trois décennies de l'activité industrielle vers le tertiaire, de marges qui se réduisent et d'actionnaires toujours plus gourmands !

La recherche partenariale est... fondamentale, en ce qu'elle applique les résultats de la recherche au monde économique. Mais, pour être véritablement partenariale, elle a besoin que l'industrie s'implique elle aussi fortement. Dans l'autre sens, la recherche partenariale propose aussi au monde de la recherche de nouveaux challenges, de nouveaux champs, de nouveaux défis dont dépend l'avenir même de la société.

## LE « CHERCHEUR PARTENARIAL »

Les chercheurs de nos laboratoires de recherche publique partenariale ont l'habitude de participer ou de coordonner des projets, et, à ce titre, ils ont une bonne perception pratique du temps de la recherche et de son coût.

Mais le temps de la *start-up* et celui de ses futurs clients ne sont pas celui du chercheur, même « partenarial », ni celui du juridique et de l'administratif. Il faut donc régler sa montre différemment, quand on prend la casquette « *start-up* », et ne pas hésiter à se faire conseiller pour les aspects managériaux, financiers, comptables et juridiques inhérents à tout développement industriel. Nos institutions de recherche partenariale doivent aussi avoir une politique de protection intellectuelle qui soit claire et non fragmentée, et avoir conscience que cette politique a un prix, qu'il faut assumer. Le mécanisme de germination et de croissance de *start-up* à partir de nos laboratoires ne me paraît pas viable si le champ d'action des sociétés naissantes n'est pas protégé par une politique solide et bienveillante en matière de protection de la propriété intellectuelle.

## LES DIFFICULTÉS

L'entropie qui pèse sur notre système de recherche français (et plus généralement sur les systèmes de recherche du monde occidental) est devenue excessive et l'énergie libre disponible en a été réduite d'autant. Tout s'est complexifié à l'envi, et le chercheur passe une grande partie de son temps à faire ce pour quoi il n'est pas formé, et à ne pas faire ce pour quoi il a été longuement formé. La systématisation des appels à projets, avec bien souvent des taux de retour dérisoires (de 1 sur 3, voire de 1 sur 15) a considérablement aggravé la surcharge de travail du chercheur, même si certains effets bénéfiques de ces appels (structuration, réseautage, prise de conscience du temps et des coûts) sont à noter. Le chercheur est par ailleurs évalué sur des indicateurs bibliométriques et est donc condamné à publier de plus en plus, alors même que la littérature explose et qu'il dispose de moins en moins de temps pour lire cette littérature de plus en plus diluée. Couplée à cette biblio-

métrie, la culture de l'excellence à tous crins – avec les excès de chacune – porte en elle les germes du communautarisme et de l'individualisme, alors que la recherche n'a jamais autant été qu'aujourd'hui une aventure collective et une question de collaborations entre équipes et de mutualisation d'instruments. Cet excès de formatage présente un réel danger d'annihilation de notre capacité à innover et à créer.

Enfin, une fois le processus de création d'une société innovante lancé, il reste une période délicate à franchir, une sorte de *no man's land*, durant laquelle la société n'est pas encore créée, n'a pas encore signé de contrats de licence pour exploiter les brevets sur lesquels sont assises ses futures activités, et n'a donc aucune légitimité juridique pour négocier quoi que ce soit, alors qu'elle doit déjà rencontrer et intéresser des clients potentiels et des investisseurs. *A contrario*, la société ne peut être créée sans disposer d'un socle de brevets solide et sans l'assurance de clients potentiels qui doivent d'emblée estimer sa solidité et percevoir l'intérêt pour eux d'instaurer une telle démarche partenariale. Cette période peu sécurisée juridiquement doit durer le moins de temps possible, et l'entreprise doit y être accompagnée par les services juridiques des institutions-mères.

## EN CONCLUSION

La puissance publique a plusieurs outils à sa disposition pour contribuer à l'innovation. Le plus emblématique est l'aide que le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche accorde aux lauréats du Concours National pour la Création d'Entreprises de Technologies Innovantes, qui est réellement dédiée à l'incubation et à la naissance de *start-up* technologiques. C'est donc un bon indicateur de notre capacité à investir dans ce domaine. Au cours de sa quinzaine d'années d'existence, cette aide a permis de créer chaque année une centaine de sociétés pour un investissement de l'ordre d'un dixième du prix d'un paquet de cigarettes par Français ! L'investissement est donc très rentable, mais son périmètre reste très modeste, et ces nouvelles *start-up*, qui sont des passerelles directes entre la science et l'innovation, ne peuvent à elles seules assumer tous les risques associés à la haute technologie.