

Annexe à l'avis de la commission biotechnologies sur le financement des start-up de biotechnologies pharma

Cette annexe est constituée d'un premier texte situant le problème. Ce texte est suivi de neuf annexes qui apportent les informations de soutien aux analyses et propositions de l'avis proprement dit et de la première partie de cette annexe.

Table des matières

État de la situation et évolution

- A. Les start-up biotech santé
- B. évolution des start-up
- C. Facilités apportées en France depuis dix ans à la création d'entreprises
- D. Les problèmes spécifiques de l'amorçage et du développement
- E. Le bilan global

Annexes

- 1 Contrats entre les big pharma et les start-up
- 2. Quelques exemples de suppressions d'emploi
- 3. Concours national d'aide à la création d'entreprises
- 4. Aides au entreprises – Quelques sites web importants
- 5. Les sociétés d'aide au transfert de technologies (SATT)
- 6. Appel à projets sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT)
- 7. Détails des investissements
- 8. Sanofi-Aventis a revu sa stratégie
- 9. Financement des start up Biopharma – Synthèse

État de la situation et évolution

A. Les start-up biotech santé

Les start-up biotech santé se classent en trois catégories :

Les sociétés engagées dans le développement de nouvelles thérapies, de nouvelles méthodes de diagnostics, de nouveaux vaccins.

On dénomme ces sociétés « start-up biotech pharma ».

Elles se caractérisent par des temps de développement souvent supérieurs à 10 ans et des investissements associés très élevés. Les besoins en capital risque dépassent souvent 30 à 80 M€, voire même 150 M€. Rappelons que le développement d'un nouveau médicament, en tenant compte de tous les échecs, est de l'ordre de 800 millions de \$ [réf. 1&2].

Exemples de financement

- **Cerenis Therapeutics SA** est une société biopharmaceutique spécialisée dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies basées sur le métabolisme du HDL (bon cholestérol) pour soigner les problèmes cardiovasculaires et d'autres maladies métaboliques. CERENIS a levé 40 millions d'euros : 20 millions en provenance du fond d'investissement stratégique (FIS) et 20 millions en provenance des investisseurs déjà présents : Sofinnova Partners, HealthCap, Alta Partners and TVM Capital, EDF Ventures, OrbiMed et DAIWA Corporate Investment (<http://www.cerenis.com/media-detail.asp?id=260>)
- **Poxel**. La Lyonnaise Poxel a levé 16 millions d'euros en 2010. Cette spin off de Merck Serono va utiliser l'essentiel de cette première levée de fonds au profit du développement de son antidiabétique phare. (<http://www.marketwire.com/press-release/poxel-raises-eur16-million-series-a-financing-accelerate-pipeline-development-1287060.htm>)
- **Cytheris** : Cytheris SA : société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation vient d'annoncer avoir levé 12 millions d'euros lors d'un 4ème tour de table. (http://www.cytheris.com/PDF/CYTHERIS_100607_Series%20D_FR.pdf)

On peut aussi citer l'augmentation de capital réussie de Transgène (150 M€) en juin 2010, mais essentiellement par Mérieux (http://www.transgene.fr/index.php?option=com_press_release&task=download&id=168&l=fr)

Généralement les étapes finales sont prises en charge par les grands groupes après rachat des start-up biotech ou de l'un de leurs projets. Au cours des dix dernières années, l'innovation pharmaceutique, d'après l'analyse des brevets, est apparue pour 60% environ aux USA, 30 à 35% en Europe et plus récemment en Asie (20% en 2009) (réf. 3).

Quelques exemples d'IPO¹ en 2010 en millions d'euros

AB sciences	16,5	Neovacs	10
Deinove	12	Integragen	7
Carmat	15	Novagali	22

Pour réaliser l'importance de ce secteur, on notera que sur les 252 nouveaux médicaments autorisés par la FDA entre 1998 et 2007 la moitié provient des sociétés de biotech et des universités (réf. 4). Pour appréhender les difficultés financières, sans rentrer dans les détails, il suffit de reprendre le coût des étapes classiques pour des start-up biotech pharma : la création mobilise de 0,5 à 1 M€, l'amorçage de 1 à 10 M€ voire plus et le développement jusqu'à 800 M€.

C'est le financement de ce type de sociétés qui pose le plus de problèmes. Quelques exemples : Transgène, Novexel, Collectis, Hybrigenix, Exonhit, Flamel, Innate Pharma, Genfit, NiCox, Bioalliance.

Les sociétés de technologies médicales : nouvelles techniques d'imagerie, matériels médicaux hospitaliers, prothèses.

Traditionnellement, ces sociétés affichent des besoins financiers plus faibles. Elles peuvent prétendre générer du chiffre d'affaires en quelques années ce qui est acceptable pour les investisseurs du capital risque. Elles peuvent devenir autonomes sans être absorbées par des grands groupes. Deux exemples : Supersonicimagine, Median technologies.

Le secteur bouge considérablement avec beaucoup d'innovation. Il est très actif en Allemagne avec 5 milliards d'euros d'excédents budgétaires alors qu'en France on observe un déficit.

Un plan national sensibilisant à l'intérêt du domaine pour susciter en France des vocations et une mobilisation serait nécessaire.

¹ Initial public offering

Les sociétés de service de l'industrie pharmaceutique, biotechnologique et autres.

Elles nécessitent moins de moyens financiers qui, paradoxalement, ne sont pas toujours faciles à trouver car leurs perspectives en termes d'extension ou d'augmentation des chiffres d'affaires sont limitées. Exemples : Atlanchim, Genepharma, Adiagene, Ariana Pharma.

B. Évolution des start-up

Les temps de développement des start-up sont extrêmement variables selon les secteurs et peuvent aller de quelques mois dans le domaine des TIC à la dizaine d'années et plus pour certaines start-up biotech.

Les phases d'évolution d'une start-up comportent la création (la R & D, les incubateurs, les business angels, le capital risque), l'amorçage et l'essor (développement au travers du capital risque et du capital développement).

On constate que le schéma, qui était censé très bien fonctionner au début des années 2000 en créant un cercle vertueux où chacun, grâce à tous, trouvait son intérêt, ne fonctionne plus parce que le capital risque n'a plus les moyens ou la volonté de financer les phases d'amorçage et de développement et ce malgré les apparences.

Ceci a conduit ces start-up à trois mesures essentielles pour économiser leur capital :

- diminuer leur R & D, voire supprimer certains axes de recherche et donc diminuer voire annuler les embauches,
- abandonner très vite les projets trop risqués mais potentiellement les plus intéressants,
- rechercher, en amont du développement, lors des phases II et III², la collaboration des grands groupes pharmaceutiques capables de supporter les phases finales du développement.

Les grands groupes pharmaceutiques, clients de ces start-up (annexe I), ont aussi évolué passant de la structure « tout pour les blockbusters » à des approches de médecine personnalisée. De plus, la fusion des grandes entreprises pharmaceutiques a conduit les plus grandes d'entre elles à réduire les doublons, à abandonner certains axes de recherche, à licencier du personnel (voir annexe II) et à externaliser une partie de leur recherche (30, voire 40%).

Tout ceci est particulièrement vrai pour l'Europe et l'Amérique du Nord, c'est probablement inexact pour l'Inde et pour la Chine.

C. Facilités apportées en France depuis dix ans à la création d'entreprises

L'objectif de cette partie est de rappeler les efforts qui ont été consentis par les pouvoirs publics et le capital risque dans la création des start-up pharma en donnant la liste des financements accessibles et des dispositions prises.

Le détail des modalités ou les sites web pertinents sont donnés en annexe (annexes III et IV).

Financements accessibles

Pour la création

Le rôle du Ministère de la Recherche et de l'ANR

Soutien du Concours National de la création d'entreprises innovantes

La subvention du ministère de la recherche est destinée principalement à financer les prestations tertiaires d'accompagnement des projets. Ce soutien peut être suivi des aides d'OSEO, le total pouvant atteindre 500 000€ (annexe III).

30% de ces ressources sont allées aux sociétés de biotech.

Le rôle d'OSEO innovation et OSEO ISI (OSEO Innovation stratégique industrielle)

En 2009, 277 projets soutenus par OSEO pour 40,6 M€ (essentiellement création), 6 projets soutenus par OSEO ISI pour un montant de 49,95 M€ et 32 qualifications FCPI (11 % tous secteurs confondus). Les projets soutenus par OSEO ISI seraient à classer dans la partie « essor ».

2. Les phases I, II, III sont les phases cliniques d'étude d'un médicament. I études de tolérance, II études d'activité à petite échelle, III études d'activité et éventuellement d'effets secondaires à grande échelle

Le rôle des incubateurs

Les incubateurs liés à la recherche publique ont été développés. Hors hébergement et conseils (ce qui n'est pas rien), ces incubateurs n'apportent pas de capitaux aux entreprises. On peut cependant évoquer l'aide au montage des dossiers pour obtenir des financements (préparation de tours de table).

Le rôle des business angels

Certains business angels sont regroupés dans l'association France Angels. Dans le secteur biotech, leur activité est très faible (quelques centaines de milliers d'€ apportés par deux acteurs principaux : FA # 2 et Angels Santé)

Pour l'amorçage

CDC Entreprises

Créé en 1994, ce groupe Caisse des dépôts et consignations, investit dans des fonds régionaux, nationaux et sectoriels qui consacrent tout ou partie de leurs investissements aux entreprises. Ces fonds sont positionnés sur toute la chaîne de financement en tant que promoteurs des fonds d'amorçage, actionnaires de référence des fonds d'amorçage, souscripteurs de fonds de capital risque spécialisés dans ce domaine.

le fonds BIOAM

Dédié aux biotechnologies, géré par CDC Entreprises et créé pour financer de l'amorçage, il n'a pas vraiment joué son rôle car il est obligé pour être rentable de se comporter comme un fonds de capital risque classique.

Plus généralement, si l'effet de levier souhaité par l'Etat a bien été au rendez-vous, le fait de confier la gestion de ces fonds à des équipes financières n'a pas permis d'engager un réel amorçage. Rappelons que chaque année, ces fonds financent moins d'une centaine de start-up tous domaines confondus, pour un montant consolidé de moins de 150 M€ (source CDC entreprises).

Dispositions spécifiques

Plusieurs mesures concernant le statut et la fiscalité des jeunes entreprises ont été mises en place par les pouvoirs publics. On peut citer :

Pour la création

Le statut des chercheurs détachés (première législation 1983)

La loi Allègre de 1999 sur l'innovation et la recherche permet aux universitaires et aux chercheurs de créer une entreprise de type start-up pour valoriser les résultats de leur recherche.

Le statut de la jeune entreprise innovante

Ce statut, mis en place par la loi de finances pour 2004, a vocation à apporter un soutien significatif à des jeunes entreprises très actives en R&D et leur permettre ainsi de passer le cap difficile des premières années de leur développement, sous réserve qu'elles répondent à certaines conditions. Mais les avantages sont réduits par la loi de finances 2011.

Pour l'amorçage

Le crédit d'impôt recherche (CIR)

C'est un crédit d'impôt qui a pour but de soutenir les efforts de recherche-développement des sociétés. Représentant moins de 500 millions d'euros annuels en 2003, il est rapidement passé, depuis son dé plafonnement, à plus de 4 milliards d'euros en 2008. Avec un peu plus de 5 milliards d'euros en 2009, le crédit d'impôt recherche est capté à 78% par les PME (en nombre de déclarations), mais en montant total, la majeure partie du CIR est plutôt attribuée aux entreprises de grande taille qui effectuaient déjà des dépenses de R&D avant la réforme. On peut se demander s'il ne faut pas refocaliser ce crédit d'impôts sur les PME et les start-up.

La création d'un fonds de financement (OSEO ISI)

Le programme ISI remplace au sein d'OSEO le financement des programmes A2I. Il est désormais orienté exclusivement vers les PME et les entreprises de taille intermédiaire

Les FCPI et ISF/PME

Pour les fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI), après 10 années d'investissement, on note que 4,4 milliards d'euros de fonds ont été levés par 216 FCPI et 2,2 milliards d'euros investis dans l'innovation. Sur plus de 800 entreprises innovantes, plus de 8 sur 10 ont été qualifiées « entreprise innovante » par OSEO.

Pour l'ISF/PME, l'article 16 de la loi TEPA du 21 août 2007 a créé une réduction d'impôt sur la Fortune en cas d'investissement dans les PME non cotées. La réduction est de 75% des sommes investies. Elle est plafonnée à 50 000 €. Cette disposition fiscale aurait permis depuis sa création en 2007 d'investir plus d'1,1 Milliards d'€ dans les PME.

Ces deux dernières mesures, tout comme le statut de la jeune entreprise innovante, ont été « rabotées » dans la loi de finances 2011.

Grand emprunt (Investissements d'avenir)

Les initiatives récentes associées au grand emprunt impliquent des actions destinées à soutenir la recherche ou la création d'entreprises.

- Recherche : investissement d'un montant de 1,55 Mds d'euros destiné à soutenir la recherche en santé et biotechnologie et à faire émerger une bio-économie basée sur la connaissance du vivant et sur de nouvelles valorisations des ressources biologiques renouvelables ; investissements d'un montant de 0,85 Mds d'euros pour le financement d'instituts hospitalo-universitaires (6 sélectionnés à ce jour).
- Création d'entreprises : mise en place d'un fond national d'amorçage doté de 400 millions d'Euros ; optimisation du transfert de technologie via la création de sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT : annexes V et VI). Au plan national, 5 SATT, guichets uniques très professionnalisés pour les chercheurs voulant valoriser leurs travaux, ont été sélectionnés (budget 900 millions d'euros). Il est prévu des antennes décentralisées de ces SATT chacune traitant de tous les champs scientifiques dans un territoire régional de recherche. Un dispositif complémentaire et plus global prévu dans les investissements d'avenir réside dans les consortium nationaux de valorisation thématique (CVT) (50 millions d'euros). Un des projets de CVT porté par l'alliance AVIESAN concerne la santé.
- Financement des entreprises : la partie plus aval concernant le financement des entreprises est gérée soit par OSEO (2,44 Mds d'euros) soit par la caisse des dépôts et consignation avec un financement plus faible (0,7 Md d'euros). Dans cet ensemble 0,4 Md d'euros sont consacrés à un fond national d'amorçage.

Le dispositif français associé à la création des start-up biotech pharma était à la fois pléthorique, lacunaire et peu lisible. Le grand emprunt vise ainsi à combler en partie ces carences. Le manque de financement le plus évident est toujours celui de la phase d'amorçage qui va de la preuve du mécanisme (résultat en laboratoire) à la « preuve de concept » (résultat en phase I/II en clinique). C'est cette phase dont le coût peut aller jusqu'à 20 M€ que le capital risque ne veut plus ou ne peut plus financer.

Pour les projets les plus prometteurs du domaine des sciences de la vie, les besoins de l'amorçage peuvent atteindre facilement au tout premier tour 3 voire 5 à 10 M€ et des montants équivalents pour un deuxième tour : avant d'aller en clinique, phase I, avec un nouveau médicament il faut préparer un lot clinique et faire les essais de toxicité sur deux espèces animales, soit un coût de 2 à 5 millions d'€.

On peut se demander si la gestion par les acteurs des fonds d'amorçage initiée en 1989 est pertinente vu les résultats des 10 dernières années. En effet, tout en connaissant le parcours difficile d'un nouveau médicament, 10 ans ou plus, ces acteurs ont souvent prévu un retour sur investissement dans des délais beaucoup plus courts.

C'est la responsabilité des organismes, au niveau le plus décentralisé possible, et de l'ANR de veiller à ce que les moyens soient réservés pour les projets potentiellement les plus attractifs.

Dans le cadre du grand emprunt un fonds national d'amorçage a été créé doté de 400 M€. Cette initiative est particulièrement importante. La mise en œuvre qui en sera faite sera déterminante pour l'avenir du financement en fonds propres des « start up », notamment des start-up Biotech pharma (annexe VII).

D. Les problèmes spécifique de l'amorçage et du développement

Le capital risque

Si l'on considère les données mondiales concernant les investissements dans les start up Biotech, on constate que les différences sont considérables entre les USA et l'Europe (réf. 5, 6, 7, 8, 9). Ci-dessous sont présentés quelques chiffres pour 2009 :

	Financement US Millions\$	Financement Europe (EU) Millions \$	RATIO EU/US en %
Venture capital	3939	1114	28
IPO (initial public offering)	703	158	22
Follow on offering	5166	785	15
Autres (a)	7756	1053	14
Total	17564	3110	18
(a) Les autres financements sont, au moins en partie, des contrats potentiels avec des « big pharma » qui peuvent ne pas être pleinement réalisés.			

Ces financements concernent essentiellement des sociétés qui ont passé le stade de l'amorçage et que ce soit en France [réf.10] ou dans le monde [réf.11] le financement de l'amorçage reste difficile.

On peut résumer la situation par ce constat : aucun fonds de capital risque (Fonds commun de placement à risques FCPR) investissant dans les biotechnologies n'a réussi de levée de fonds depuis fin 2009.

L'implication des big pharma dans le financement des start-up

Pour ne citer que la France, Sanofi-Aventis a revu sa stratégie (Annexe VIII) et a réalisé le rachat de Genzyme. D'autres sociétés comme Pfizer (avec les CTI) et GSK ont pris des approches tendant à se substituer au capital risque pour l'amorçage avec des partenaires universitaires très ciblés (réf 12).

De ce point de vue, la France n'a pu être pas encore tiré partie de la politique des « clusters » où la proximité des leaders industriels et des jeunes entreprises innovantes conduit plus facilement à la mise en place de dispositifs de financement et de soutien pour accélérer leur développement.

Les fonds d'investissements établis par des grands groupes tels que NOVARTIS dans le cluster Biovalley à Bâle en sont un exemple.

L'implication des pouvoirs publics dans le financement des entreprises

Le FSI

Pour stimuler la croissance, les pouvoirs publics ont créé en 2008 le FSI (fonds stratégique d'investissement) doté de 20 Mds d'€ de fonds propres. Le FSI a vocation à investir dans des entreprises existantes. Il n'a pas vocation à participer au financement de projets de création d'entreprises ou d'infrastructures.

le Fonds INNOBIO

InnoBio est un FCPR de 139 millions d'euros géré par CDC Entreprises. Il est souscrit dans le cadre FSI France Investissement (37 %), en association avec les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux

France Investissement

France Investissement est un dispositif d'intérêt général doté de 900 M€ qui renforce le financement en fonds propres et l'accompagnement des PME identifiées pour leur potentiel de développement. C'est un partenariat fort entre le fonds stratégique d'investissement et des investisseurs institutionnels privés.

E. Le bilan global

Pour l'amorçage et le développement des start-up pharma, le modèle économique dominant presque partout dans le monde a été, depuis le début des années 80, le financement des jeunes entreprises de technologie par les fonds de capital risque, eux-mêmes financés par des capitaux qui investissent à long, voire très long terme. Ce système a pu mobiliser des montants considérables, ce qui a conduit au succès industriel que l'on sait : Amgen, Genentech, Applied Biosystem, Centocor, Genzyme.

La France qui ne dispose pas de capitaux à très long terme a eu beaucoup de mal à mettre en œuvre des ressources suffisantes. Malgré ce handicap, elle a réussi à financer un nombre important de sociétés, environ 250 à 300, dont quelques unes ont levé plusieurs dizaines de millions d'euros et développent de véritables innovations de rupture. Cependant, on constate aujourd'hui que le capital risque ne fonctionne plus et que les marchés financiers qui ont assuré dans le passé une part très importante du soutien ne sont plus efficaces.

La France a aussi une position singulière grâce à l'existence de fonds tels que les FCPI et du dispositif ISF/PME qui lèvent de l'argent auprès des particuliers grâce à une mesure d'exonération fiscale. La procédure FCPI, arrivée à échéance le 31/12/2010, a été reconduite pour 2 ans, mais avec une contrainte imposée par les règles européennes qui va limiter le financement des FCPI à un maximum de 2,5 M€ par an et par société.

Les FCPI et l'ISF/PME ont joué un rôle considérable notamment dans le refinancement des sociétés financées par les fonds de capital risque traditionnels mais ne peuvent pas à eux seuls se substituer aux fonds de capital risque traditionnels. L'impact le plus important de ce manque de capital affectera les start-up de biotechnologies pharma qui consomment couramment 5 à 10 M€ par an.

Au total, le financement des start-up de biotechnologie pharma n'est plus assuré depuis que les « venture capitalists » et la bourse n'assurent plus l'amorçage et le développement.

Références

- [1] Christopher P. Adams et al: Health Affairs, Vol 25, Number 2, p 420- 428
- [2] Joseph A. DiMasi et al : Manage. Decis. Econ. 28, 469-47, 2007
- [3] Yali Friedman: Nature Reviews Drug discovery, Vol 9, November 2010, p 835
- [4] Robert Kneller: Nature reviews Drug discovery Vol 9, November 2010, p 867
- [5] Public biotech 2009- The numbers, Nature biotechnology : Vol. 28 Août 2010, page 793
- [6] Public biotech 2010 The numbers, Nature biotechnology : Vol. 29 Juillet 2011 , page 585
- [7] Le rapport Ernst et Young, Beyond Borders global biotechnology report 2010
- [8] Le rapport Burrill & company; Biotech 2010 Life Sciences: adapting for success
- [9] Le rapport Burrill & company; Biotech 2011 Life Sciences: looking back to see ahead
- [10] André Choulika 2010 Life sciences survey: Bioprocess international June 2011 p. 16
- [11] Rapport Ernst et Young 14 Juin 2011 : <http://www.ey.com/FR/fr/Newsroom/News-releases/Communique-de-presse---Beyond-Borders---Global-Biotechnology-Report-2011>
- [12] Anthony Coyle Nature Biotechnology 29,187(2011). Published online 09 March 2011

principaux documents consultés

- Rapport Européen : Study on the competitiveness of the European biotechnology industry, the financing of biopharmaceutical product development in Europe ref ISBN 978-92-79-14055-6
- Rapports annuels OSEO 2009 2010 et synthèses sectorielles
http://www.oseo.fr/notre_mission/publications/syntheses_sectorielles
- Le périodique Biotech Finances Numéros 516 à 518
- Rapport du Conseil économique et social d'Yves Legrain : Les bio médicaments, des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique
- Natixis : étude sectorielle « Biotech Européenne, le futur a déjà commencé »

Contrats entre les big pharma et les start-up

Constat : les big pharma auront une perte annuelle de 140 à 160 milliards de revenus en 2016 et ont donc besoin de remplir leur pipeline

Neuf contrats, entre big pharma et sociétés de biotech avec un potentiel de plus de 1 milliard de \$ ont été concrétisés en 2009/ 2010.

Quatre exemples

– Concert et GSK – deutérium

Contrat potentiel de 1 billion\$

From a drug development perspective, one of the most compelling characteristics of deuterium is that it forms particularly strong bonds with carbon. CONCERT has demonstrated that this increased bond strength, in select cases of precisely modified molecules, can positively impact certain drugs' absorption, distribution, metabolism and/or excretion (ADME) properties, creating the potential for improved drug efficacy, safety, and tolerability.

http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10057.htm

– Targacept et AstraZeneca

Contrat potentiel de 1,24 billion\$

Targacept, Inc. is a biopharmaceutical company engaged in the design, discovery and development of NNR Therapeutics (TM), a new class of drugs for the treatment of multiple diseases and disorders of the central nervous system. Our NNR Therapeutics selectively target neuronal nicotinic receptors, or NNRs.

http://www.targacept.com/wt/page/pr_1259822166

– PTC therapeutics et Roche

Contrat potentiel de 2 billions\$ sur le programme GEMS

A novel and proprietary screening technology for the identification of small molecules that modulate post-transcriptional control mechanisms. Compounds identified through the GEMS technology modulate gene expression by targeting the post-transcriptional control processes that act through the UTRs of mRNA molecules. GEMS was utilized in the discovery of PTC299, in multiple ongoing drug discovery programs and has been the basis for collaborations with leading pharmaceutical and biotechnology companies such as Gilead, Merck, Pfizer, Roche and Parent Project Muscular Dystrophy.

<http://www.fiercebiotech.com/special-reports/roche-and-ptc-therapeutics-top-10-deals-2009>

– Alder biopharmaceuticals et BMS

Contrat potentiel de 1 billion \$

Production d'anticorps monoclonaux chez la levure.

BOTHELL, Wash., June 20, 2011 /PRNewswire/ -- Alder Biopharmaceuticals Inc. today announced it will receive a \$15 million milestone payment from Bristol-Myers Squibb for the initiation of a Phase 2b clinical trial in rheumatoid arthritis for ALD518/BMS-945429, an investigational antibody therapeutic that blocks interleukin-6 (IL-6).

<http://www.prnewswire.com/news-releases/alder-biopharmaceuticals-to-receive-15-million-milestone-payment-from-bristol-myers-squibb-for-initiation-of-phase-2b-clinical-trial-in-rheumatoid-arthritis-of-ald518bms-945429-antibody-therapeutic-against-il-6-124179824.html>

<http://www.fiercebiotech.com/story/alder-lands-15m-milestone-blockbuster-bms-antibody-deal/2011-06-20>

Quelques exemples de suppression d'emplois

Industrie pharmaceutique

- Article de Nature Biotech Vol 29, avril 2011 p. 299

Cet article indique que, depuis 2009, les sociétés pharmaceutiques ont annoncés la suppression de 40 000 emplois, une grande partie en recherche.

Roche confirme l'étude de suppressions d'emplois

- Journal Le temps samedi 4 septembre 2010

Restructuration : Le groupe bâlois avait laissé entendre, en juillet, qu'il planchait sur un plan d'économies. Il se transforme en cure d'amaigrissement qui touchera de nombreux emplois.

LEEM

En 2008, on assiste à une perte nette de 261 emplois, malgré 9 620 recrutements, établissant l'effectif à 108 407 personnes au 31 décembre (sous-traitants de production compris). Pour l'année 2009, le solde entre les recrutements et les suppressions d'emplois devrait être à nouveau négatif dans des proportions équivalentes (- 0,7 %). Le risque d'une aggravation de la situation dans les années à venir existe dans la mesure où de nombreuses restructurations ont été annoncées en 2008 et 2009.

<http://www.leem.org/bilan-social-des-entreprises-du-medicament>

Eli Lilly

Cette société annonce près de 5.500 suppressions d'emplois d'ici 2011.

Le laboratoire pharmaceutique américain Eli Lilly vient d'annoncer un plan de réorganisation et de réductions de coûts qui vise à accélérer le développement et la mise sur le marché de ses médicaments. D'ici 2011, le groupe d'Indianapolis souhaite réduire ses coûts d'un milliard de dollars et ramener ses effectifs à 35.000 contre 40.450 au 31 décembre dernier.

<http://www.mypharma-editions.com/eli-lilly-se-reorganise-et-annonce-pres-de-5500-suppressions-d-emplois>

Pfizer avale Wyeth,

Fusion à 68 milliards. Le géant pharma Pfizer, producteur du Viagra, fait une grosse bouchée de son concurrent Wyeth. Et en profite pour fermer cinq usines et licencier 10% de son personnel.

<http://www.24heures.ch/actu/economie/pfizer-avale-wyeth-fusion-68-milliards-2009-01-26>

Concours national d'aide à la création d'entreprises

La 12^{ème} édition du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes a distingué 174 lauréats. 37% des projets sont consacrés aux sciences du vivant et aux biotechnologies, 30% à l'informatique et aux technologies de l'information, et 46% intègrent la dimension environnementale.

Avec 23 millions d'euros de dotations, ce dispositif est le premier financement d'amorçage en France.

Valérie Pécresse a reçu les 174 lauréats de l'édition 2010 du Concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes. Avec 23 M€ de dotations, ce dispositif est le premier financement d'amorçage en France.

À cette occasion, la ministre a rappelé que ce concours n'est que la première étape d'un dispositif complet de soutien à l'innovation, qui a été considérablement renforcé depuis 2007, avec :

- le statut de Jeune Entreprise innovante, qui concerne 2 373 entreprises en 2009
- la réforme du crédit impôt recherche avec notamment la pérennisation du remboursement anticipé pour les PME (le CIR est désormais utilisé par la quasi-totalité des entreprises ayant une activité de R&D en France)
- les instruments financiers d'OSEO : 2929 aides à l'innovation en 2009
- les mesures de mobilisation de capital en faveur des PME de croissance : mesure ISF-PME, renforcement des fonds d'amorçage décidé dans le cadre des investissements d'avenir, et création du Fonds Stratégique d'Investissement et de son programme FSI-PME.

<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid52335/concours-national-d-aide-a-la-creation-d-entreprises-de-technologies-innovantes-1er-dispositif-d-amorçage-en-france.html>

Annexe IV

Aides au entreprises **Quelques sites web importants**

- OSEO innovation et OSEO ISI
http://www.oseo.fr/notre_mission/publications/syntheses_sectorielles
- Les incubateurs
<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid5739/les-incubateurs-d-entreprises-innovantes-lies-a-la-recherche-publique.html>
- Les business angels
<http://www.franceangels.org/>

Les sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT)

Le milliard d'euros du grand emprunt réservé au fonds national de valorisation attise les convoitises. Selon le projet de Loi de finance rectificatif de 2010, il servira, pour une part minoritaire, à renforcer le financement des filiales valorisation des organismes de recherche nationaux (de type Fist au CNRS), leur permettant de proposer des services à forte valeur ajoutée comme la constitution de portefeuilles de brevets et le licensing.

Mais la part majoritaire devrait servir à des versements, sur appels à projet, d'une dotation en capital non consommable à un nombre très limité d'établissements d'enseignement supérieur, qui prendra des participations dans des sociétés de valorisation (de l'ordre de 5 à 6), les fameuses sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT). Ces SATT devront disposer d'un co-actionnariat local et national, l'actionnariat local étant majoritaire. « Pour assurer l'ancrage régional, la Caisse des dépôts (CDC) aura 2/3 du fonds des SATT et un tiers serait gérer en région par OSEO », a expliqué René Ricol commissaire général aux investissements d'avenir.

Mais pas question que les rapaces de la finance fassent main basse sur les SATT et les brevets qui pourraient en sortir. « Il faut empêcher les financiers fous de tuer ce qu'on fait en matière de transferts de recherche appliquée vers les entreprises, que des fonds prennent les brevets et cherchent à les valoriser financièrement très vite », a tempêté René Ricol le 22 juin dernier chez OSEO. « Dans la convention avec la CDC que l'on vient de signer, plus personne ne pourra toucher un "carried interest" » prévient-il. Dans le cadre d'un fond, une part des plus values réalisées est conservée par les gérants du fond. En revanche, R. Ricol est d'accord pour donner des bonus à des financiers qui aideront à créer de la valeur dans le territoire.

En clair, les fonds privés sont invités à investir dans les SATT, mais qu'ils ne s'attendent pas à s'en servir pour faire la culbute. Pas très engageant !

Pour mémoire, « une société d'accélération du transfert de technologie sera une filiale créée par un ou plusieurs établissements chargée d'assurer l'interface entre les laboratoires publics et le monde industriel », explique le site du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR). Selon lui, cette initiative mettra fin à la fragmentation actuelle des structures (plus de 10 structures différentes sur certains sites), pour proposer un guichet unique de site, et disposer d'une taille critique pour professionnaliser les compétences.

« Les SATT auront deux fonctions », précise René Ricol. D'une part le cocooning du chercheur, pour lui dire quand arrêter et quand continuer ses recherches. D'autre part, le financement de la phase de transition vers la mise à l'épreuve du possible pour amener les inventions vers l'amorçage. « Si on travaille bien sur le transitionnel... les dossiers finiront par arriver chez OSEO », commente-t-il. Les SATT seront sélectionnées à l'issue d'un appel à projets compétitif, explique encore le MESR. Un jury international évaluera l'impact potentiel du projet en matière de création d'activité, le degré de simplification pour les chercheurs et les entreprises, le professionnalisme des équipes et la crédibilité du plan d'affaires de la société. « Il y aurait de 5 à 6 SATT sur le territoire national autour des grands sites universitaires. Chaque SATT devrait être rattachée à un PRES ou une Fondation » a expliqué Ronan Stéphan, directeur général de la recherche et de l'innovation au MESR, en mai 2010 à Aix. Les règles se précisent.

<http://blog.usinenouvelle.com/innovation/financement/qui-veut-le-milliard-des-satt/>

Appel à projets sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT)

La mise en place du programme « investissements d'avenir » constitue « un rendez-vous historique pour la recherche française ». En effet, sur les 35 Mds € qui seront mobilisés au titre du grand emprunt national, 21,9 Mds € seront dédiés à l'enseignement supérieur et à la recherche.

L'ANR a été désignée comme le principal opérateur des actions de ce programme, de la mise en œuvre des appels à projets au suivi des réalisations financées. Ces actions de grande ampleur amplifieront les capacités d'innovation de la France et joueront un rôle moteur dans la dynamique de croissance de demain.

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/investissementsdavenir/>

Dotée d'un milliard d'euros, l'action « fonds national de valorisation », a pour objectif d'accroître l'efficacité du dispositif français de valorisation de la recherche publique et d'améliorer significativement ses résultats, que ce soit sous forme de licences, de partenariats industriels, de création d'entreprises ou en facilitant la mobilité des chercheurs. Le fonds financera les actions de valorisation de la recherche publique et en particulier la maturation.

Une part majoritaire de cette action, à hauteur de 900 M€, sera consacrée à la création d'une dizaine de « sociétés d'accélération du transfert de technologies » (SATT).

<http://investissement-avenir.gouvernement.fr/content/cinq-sociétés-d'accélération-de-transfert-technologique-vont-bénéficiaire-de-330-millions-d'eu>

Détenues majoritairement par des groupements d'établissements et d'organismes de recherche, les SATT devront conduire à une plus forte professionnalisation de la valorisation de la recherche et à un renforcement des compétences en gérant les activités de valorisation au plus près des laboratoires et de l'écosystème d'entreprises, en lien avec les pôles de compétitivité...

...Elles devront se substituer aux multiples dispositifs coexistant sur un même site pour constituer de véritables guichets uniques de proximité pour améliorer le service rendu aux chercheurs et aux entreprises.

<https://www.apiefrance.fr/sections/actualites/valorisation-recherche-publique-societes-acceleration-transfert-technologies/view>

Le soutien de l'État sera essentiellement consacré au financement de la maturation et des preuves de concept, étape essentielle afin de démontrer l'intérêt technologique et commercial d'une invention issue de la recherche publique avant son transfert vers le monde économique. Leur rôle sera de :

- dynamiser la maturation économique des projets de recherche les plus prometteurs,
- mettre fin au morcellement des structures de valorisation,
- améliorer significativement l'efficacité du transfert de technologies,
- créer plus de valeur économique.

<http://servvalor.unistra.fr/Appel-a-projets-SATT>

Pour cette première vague d'appel à projets portant sur la création des « sociétés d'accélération du transfert de technologies », les dossiers ont été soumis au plus tard le 15 décembre 2010. Un jury international a retenu, pour l'instant, les cinq meilleurs d'entre eux.

Annexe VII

Détails des investissements

Lors de sa présentation initiale, le « grand emprunt » comportait cinq axes : Enseignement supérieur et formation (11 milliards), Recherche (7,9), Filières industrielles et PME (6,5), Développement durable (5,1) et Numérique (4,5).

La communication gouvernementale décrit, en 2010, les « investissements d'avenir » comme un ensemble de neuf programmes.

Programme	Action	Montant	Opérateur
Centres d'excellence	Equipements d'excellence	1 milliard	Agence nationale de la recherche
Centres d'excellence	Plan campus	1,3 milliard	Agence nationale de la recherche
Centres d'excellence	Laboratoires d'excellence	1 milliard	Agence nationale de la recherche
Centres d'excellence	Initiatives d'excellence	7,7 milliards	Agence nationale de la recherche
Centres d'excellence	Campus du plateau de Saclay	1 milliard	Agence nationale de la recherche
Valorisation de la recherche	Instituts Carnot	0,5 milliard	Agence nationale de la recherche
Valorisation de la recherche	Instituts de recherche technologique	2 milliards	Agence nationale de la recherche
Valorisation de la recherche	Fonds national de valorisation	0,95 milliard	Agence nationale de la recherche
Santé et biotechnologies	Santé et biotechnologies	1,55 milliards	Agence nationale de la recherche
Santé et biotechnologies	Instituts hospitalo-universitaires	0,85 milliard	Agence nationale de la recherche
Énergie, économie circulaire	Instituts d'excellence en énergies décarbonées	1 milliard	Agence nationale de la recherche
Énergie, économie circulaire	Démonstrateurs et plateformes technologiques en énergies renouvelables et décarbonées et chimie verte	1,35 milliard	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
Énergie, économie circulaire	Économie circulaire	0,25 milliard	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
Énergie, économie circulaire	Recherche en matière de traitement et de stockage de déchets	0,1 milliard	Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs
Énergie, économie circulaire	Réacteur à neutrons rapides refroidi au sodium de 4ème génération à vocation de démonstration technologique et industrielles	0,6516 milliard	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Énergie, économie circulaire	Réacteur Jules Horowitz	0,25 milliard	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Transport	Véhicule du futur	1 milliard	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
Transport	Aéronautique	1,5 milliard	Office national d'études et de recherches aérospatiales

Transport	Espace	0,8 milliard	Centre national d'études spatiales
Emploi, égalité des chances	Financement et économie sociale et solidaire	0,1 milliard	Caisse des dépôts et consignations
Emploi, égalité des chances	Investir dans la formation en alternance	0,5 milliard	Caisse des dépôts et consignations
Emploi, égalité des chances	Internats d'excellence et égalité des chances	0,5 milliard	Agence nationale pour la rénovation urbaine
Urbanisme, logement	Ville de demain	1 milliard	Caisse des dépôts et consignations
Urbanisme, logement	Rénovation thermique des logements	0,5 milliard	Agence nationale de l'habitat
Economie numérique	Développement de l'économie numérique	4,25 milliards	Fonds national pour la société numérique
Economie numérique	Réseaux électriques intelligents	0,25 milliard	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
Financement des entreprises	Fonds national d'amorçage	0,4 milliard	Caisse des dépôts et consignations
Financement des entreprises	Projets de recherche et développement structurants des pôles de compétitivité	0,3 milliard	Oséo
Financement des entreprises	Plates-formes mutualisées d'innovation	0,2 milliard	Caisse des dépôts et consignations
Financement des entreprises	Renforcement de la compétitivité des PMI et des filières industrielles stratégiques	0,3 milliard	Oséo
Financement des entreprises	Aides à la réindustrialisation	0,2 milliard	Oséo
Financement des entreprises	Prêts verts	0,5 milliard	Oséo
Financement des entreprises	Augmentation des fonds propres d'OSEO	0,14 milliard	Oséo
Financement des entreprises	Contrats de développements participatifs	1 milliard	Oséo
Financement des entreprises	France Brevets	0,1 milliard	Caisse des dépôts et consignations et Agence nationale de la recherche

Sanofi-Aventis a revu sa stratégie

- arrêt d'un tiers des projets en développement et établissement de cinq axes stratégiques : automédication, pays émergents, nouveaux médicaments, vaccins, diabète ;
- acquisition de fabricants de génériques (Kendrick, Medley, Zentiva) et de fabricants de médicaments de confort et d'automédication (Oenobiol, Symbion, Chattem)
- achat de sociétés de biotechnologies, notamment la biotech française Fovea Pharmaceuticals (370 M€) et l'américaine BiPar Sciences (500 M\$) ;
- achat de Merial (santé animale) et de la division vétérinaire de Merck ;
- nombreux partenariats : accord de licence mondial exclusif avec Wellstat Therapeutics (traitement du diabète en phase II pour 350 M\$), contrat de service de deux ans avec Oncodesign, signature du pacte PME, convention de coopération stratégique avec le Génopole et rachat de Genzyme.

(www.oseo.fr/content/download/.../pharma-biotech-9-avril-2010.pdf)

Annexe IX

Financement des start up Biopharma – Synthèse

Légende : V.C. (venture capitalists) ; B. Ph. (big pharma) ; IPO (Initial public offering)

Etapes	Coût	Types de fonds	avant 2008	après 2008	Transitoire 2011/2015	Idéale	
Création	de 0,5 à 1M €	Fonds publics	+++	+++	+++	+++	
		Fonds privés V.C.	+++	+ ?	0	0	
Amorçage	de 1 à 10 M€	Fonds publics	++	+++	+++	+++	
		Fonds privés	V.C.	+++	0	0	+
			B.Ph.	+	+	+	0
			IPO Bourse	0	0	0	0
développement	De 10 à 800 M€	Fonds publics	++	++	++	+	
		Fonds privés	V.C.	++++	+ ?	++	+++
			B.Ph.	++	++	++	++
			IPO Bourse	+++	+ ?	++	+++

++++ maximal
 +++ très bien
 ++ moyen
 + peu
 0 inexistant
 ? données incertaines ou d'interprétation difficile.