

L'innovation dans les PME en 2008

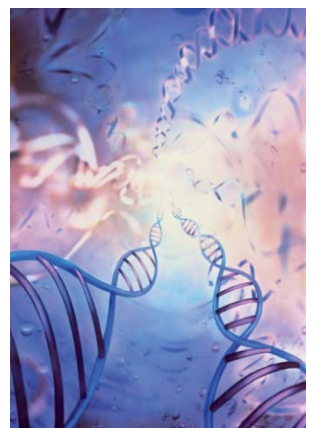


Soutient l'innovation
et la croissance **des PME**

Innovation technologique &
Secteurs d'applications

Pharma-Biotech

Marie Zwarg/Virginie Fontaine-Lenoir



Pharma-Biotech

En 2008, l'ensemble du secteur regroupant l'industrie pharmaceutique et les biotechnologies a entamé une profonde mutation. Les « big pharmas » doivent en effet faire face à l'expiration de plusieurs brevets de « blockbusters » et à l'assèchement de leurs pipelines, tandis que les « biotech » sont touchées de plein fouet par la crise financière.

Restructuration en marche dans la pharmacie mondiale

Si le marché pharmaceutique mondial (estimé à 773 Mds \$ en 2008¹) est toujours en croissance, la période 2008-2012 s'annonce critique pour l'industrie pharmaceutique. L'arrivée à expiration de plusieurs brevets de « blockbusters » (médicaments générant plus d'1 Mds \$ de chiffre d'affaires par an) devrait en effet provoquer une perte de 70 Mds \$ de revenus d'ici 2012. On assiste en parallèle à une montée en puissance des biomédicaments (médicaments issus des biotechnologies), en passe de détrôner les médicaments traditionnels issus de synthèses chimiques. Les « big pharmas » doivent donc non seulement se préparer à la concurrence des producteurs de médicaments génériques, mais aussi trouver le moyen de regarnir leurs pipelines avec de nouvelles molécules innovantes.

Pour faire face à ces nouveaux enjeux, l'industrie pharmaceutique a entamé une mutation de son modèle économique, en s'inspirant largement du modèle des biotechnologies : organisation en petites unités autonomes innovantes, recherche de produits en provenance de la recherche académique, investissements dans des besoins médicaux non satisfaits ou des marchés de niche... On constate également une diminution de la R&D en interne au profit de partenariats avec les sociétés de biotechnologies.

Panne d'investissement dans les biotechnologies

Les sociétés de biotechnologies, quant à elles, sont confrontées à une baisse

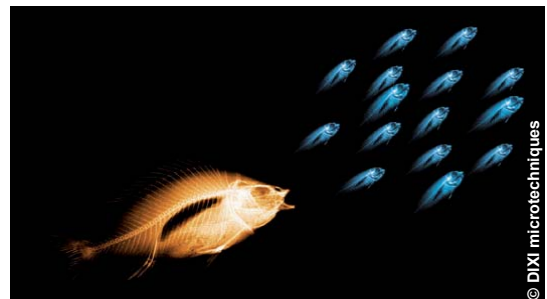
massive des investissements. En France notamment, les financements ont chuté de 79 % en 2008 par rapport à 2007 (143 M€ en 2008 contre 694 M€ en 2007). Les investissements dans les entreprises cotées en bourse se sont également effondrés (12 M€, soit une baisse de 98 %). Enfin, les investissements en capital-risque dans les entreprises non cotées ont chuté de 27 % (soit 132 M€)². On estime que 20 % des sociétés de biotechnologies seraient menacées par la crise financière. Les besoins de trésorerie sont grands pour pouvoir tenir dans l'attente d'une amélioration du contexte économique et d'une reprise des investissements. Pour résister, certaines biotechs n'hésitent pas à mutualiser leurs technologies, leurs savoir-faire ou même leurs salariés. Par ailleurs, un fonds d'aide spécifiquement dédié aux sociétés de biotechnologies sera mis en place en 2009.

Des deals de plus en plus précoces

Dans ce contexte, les opérations d'alliances (partenariats, licences, codéveloppement) ou de fusions/acquisitions entre les 2 acteurs du secteur semblent la seule alternative. Elle permettent à la fois aux industries pharmaceutiques de renforcer leur position stratégique en terme de produits et de technologies, et aux sociétés de biotechnologies de compenser la baisse des investissements.

Ces accords ont d'ailleurs lieu de plus en plus tôt : 83 % des deals portent sur une collaboration R&D, 14 % sur des accords de licence, et 5 % seulement sur des accords de service. On observe ainsi en 2008 au niveau mondial une augmentation des deals « early-stages » entre pharma et biotech. Citons, par exemple, l'accord passé entre GSK et Archemix s'élevant à 1 400 M\$ (développement de produits thérapeutiques pour les maladies inflammatoires). Certaines « big pharmas » créent même leur propre fonds d'investissements en capital risque pour investir directement dans des sociétés de biotechnologies. C'est le cas de Merck-Serono Ventures, fonds d'investissement de Merck Serono, doté de 55 M€.

On observe également un renforcement des partenariats public/privé, comme celui établi entre Roche et l'Institut Gustave Roussy pour le développement de nouvelles molécules anticancéreuses.



¹ Source : IMS Health.

² Source : France Biotech.

FAITS MARQUANTS

- **Bourse** : Ipsogen, seule société de biotechnologies entrée en bourse en 2008, portant à 14 le nombre de sociétés françaises cotées.
- **Expiration de brevets** : 11 « blockbusters » touchés en 2008 (notamment Fosamax de Merck, Effexor de Wyeth, Casodex d'Astra-Zenecca, Risperdal de Janssen), représentant une perte de 18 Mds \$ de chiffre d'affaires.
- **Acquisition** : Genentech par Roche pour 47 Mds \$.
- **Levées de fonds** : 17,5 M€ pour Endotis Pharma, 15 M€ pour Novagali Pharma.
- **Création du réseau Business Angels Santé** : 6 sociétés financées en 2008 pour 1 M€.
- **24 nouvelles molécules** approuvées par la FDA en 2008.
- Chris Viehbacher, nouveau PDG, annonce « **12 chantiers pour réveiller Sano - Aventis** » (acquisitions de sociétés de petite taille ou taille moyenne, suppression de projets de développement, renforcement dans le secteur des génériques...).

CHIFFRES CLÉS oseo

- **341** projets soutenus pour un montant global de **55,4 M€**.
- **8 %** en nombre de projets et **13 %** en montant de l'ensemble des interventions d'OSEO en innovation.
- Une progression de **10 %** du nombre des projets et de **36 %** en montant par rapport à 2007.

Répartition régionale des projets soutenus

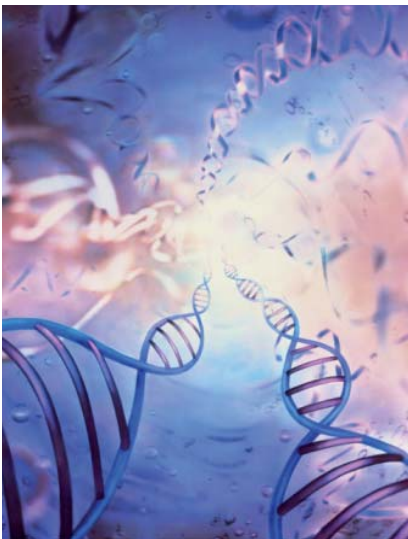
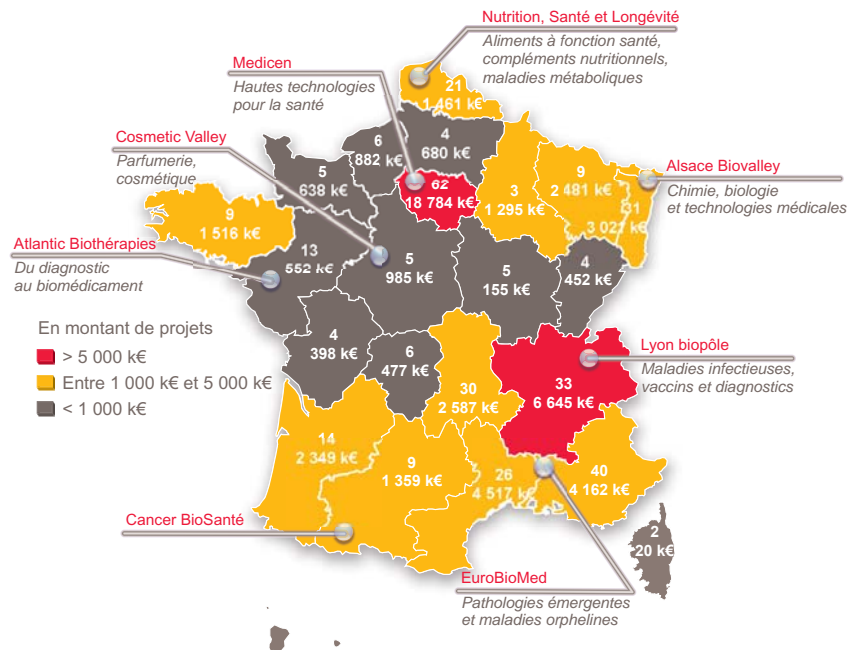
● **Un trio de tête : Ile-de-France, Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur**
Ces 3 régions concentrent 40 % des projets et 53 % du budget d'intervention du secteur.

La région francilienne (Est, Ouest et Paris) reste en tête (62 projets pour un montant total de 18,7 M€), suivie d'une part par la région Provence-Alpes-Côte d'Azur pour le nombre de projets (40), et d'autre part par la région Rhône-Alpes pour le montant engagé (6,6 M€).

Le montant moyen d'aide par projet en Ile-de-France est en forte progression : il est passé de 217 k€ en 2007 à 303 k€ cette année.

● Autres régions dynamiques

On constate également une augmentation importante du nombre de projets dans les régions Alsace et Auvergne (respectivement 31 et 30 projets).



Les pôles de compétitivité

8 pôles de compétitivité sont directement liés à la thématique du secteur pharma-biotech. En 2008, une évaluation individuelle a montré que tous les pôles du secteur avaient partiellement ou totalement atteint leurs objectifs. Afin d'accroître leur visibilité internationale, les pôles mettent en place des partenariats. Citons, par exemple, « Lifescience Corridor France », alliance stratégique entre Cancer BioSanté, Alsace Biovalley et Lyon Biopôle.

Fait marquant de l'année : le pôle Orphème s'est associé avec les clusters Bioméditerranée et Holobiosud pour former EuroBioMed, biocluster de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Les réseaux nationaux et européens

● **L'ANR (Agence nationale de la recherche)** a renouvelé les appels à projets **BiotechS** et **EmergenceBio**, réservés aux biotechnologies, qui ont financé respectivement 24 projets pour 24,9 M€ et 28 projets pour 6,7 M€.

De plus, l'ANR s'est notamment associée avec :

● l'AFM (Association française contre les myopathies) pour lancer l'appel à projets national GENOPAT dans le domaine de la physiopathologie des maladies humaines communes ou rares,

● l'ERA-Net Neuron pour un appel à projets transnational sur les maladies neurodégénératives du système nerveux central,

● l'ERA-Net PathoGenoMics pour le 2^e appel à projets transnational en génomique appliquée des bactéries et des champignons pathogènes pour l'homme.

● **Initiatives Technologiques Conjointes (ITC) : Initiative Médicaments Innovants (IMI)** vise à améliorer les processus d'innovation pour favoriser la découverte de nouveaux médicaments et renforcer la compétitivité du secteur pharmaceutique européen. Le 1^{er} appel a été un succès avec 15 projets sélectionnés pour un financement de 295,5 M€. La France arrive en tête des participants PME avec 9 PME financées, dont une coordinatrice de projets. Forte d'un budget de 2 Mds \$ sur la période 2008-2013, l'IMI se prépare à lancer son 2^e appel à projets.

● **EUROTRANSBIO**, coordination européenne de programmes de financements nationaux dans le secteur des biotechnologies, a lancé en 2008 son 4^e appel pour des projets collaboratifs. OSEO était coordinateur de cette initiative en 2008.

● Enfin, OSEO est partenaire de **SME's go Health**, réseau européen qui vise à faciliter la recherche de partenaires pour le montage de projets de collaboration dans le secteur de la santé et pour la soumission de ces projets au 7^e PCRD.

Le programme ISI (Innovation Stratégique Industrielle)

OSEO a intégré, en janvier 2008, l'Agence de l'Innovation Industrielle (AII) et créé le programme ISI. Ce dispositif concerne des projets collaboratifs stratégiques rassemblant des entreprises (au moins deux) et des laboratoires publics. En 2008, 5 projets (IT-DIAB, NOSOBIO, VIVABIO, ACTIVE et TRACKER) impliquaient des sociétés du secteur « Pharma-Biotech », et ont été aidés à hauteur de 50,1 M€ au total.

Au sein d'OSEO, le secteur « Pharma-Biotech » regroupe les industries pharmaceutiques et biotechnologiques dédiées à la santé humaine et vétérinaire, ainsi que les industries cosmétiques. Ce secteur très dynamique répond à une demande de soins toujours plus forte aussi bien dans les pays développés que dans les pays émergents.

L'industrie pharmaceutique mondiale doit aujourd'hui proposer des thérapies de plus en plus ciblées, destinées à des « consommateurs » de la santé. On s'oriente ainsi vers une **médecine personnalisée**.

La **cancérologie** est le premier domaine soutenu par OSEO en 2008. Cette forte mobilisation intervient l'année de bilan du plan Cancer 2003-2007. Un nouveau plan est déjà annoncé pour 2009. Le cancer est le premier marché pharmaceutique et l'innovation, très dynamique dans ce segment, répond à des besoins thérapeutiques croissants.

Une des approches les plus prometteuses du secteur est le « **théranostic** », qui associe outils de diagnostic et solution thérapeutique. De nombreux projets, souvent collaboratifs, sont initiés dans cette perspective de médecine personnalisée, notamment dans le domaine de la cancérologie. Le développement de cette nouvelle approche est bien souvent à l'origine de partenariats entre acteurs publics ou privés.

Le montant des aides octroyées par OSEO dans le secteur de la **neurologie** a fortement augmenté en 2008. Les neurosciences (étude du système nerveux et plus particulièrement du cerveau) sont une discipline scientifique en plein essor, en raison notamment du vieillissement de la population et du stress croissant généré par les modes de vie dans les pays industrialisés. La France joue un rôle prépondérant dans ce secteur. Deux instituts, l'un dédié au

vieillesse (Institut de la longévité Charles Foix), et l'autre aux maladies du cerveau et de la moelle épinière (Institut du cerveau et de la moelle épinière) sont d'ailleurs en construction en Ile-de-France.

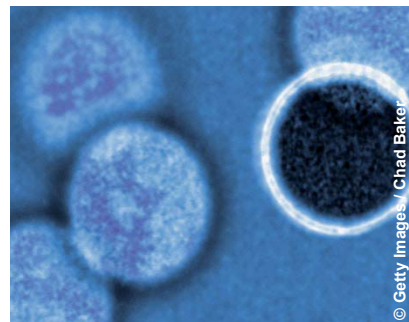
La suppléance de déficits invalidants, tant exécutifs que cognitifs ou sensoriels, est l'une des priorités de la recherche en neurosciences. Les progrès en génétique et le perfectionnement technologique en imagerie ont permis une meilleure compréhension de l'architecture et du fonctionnement du système nerveux. Par ailleurs, le plan Alzheimer 2008-2012 pourrait susciter de nouveaux axes et actions de recherche.

La mobilisation d'OSEO en faveur des **maladies cardiovasculaires** est également significative : elle représente une part importante du montant des aides pour un petit nombre de projets. Première cause de décès dans les pays développés, ces maladies sont néanmoins en régression. Une des voies de traitement prometteuse est le développement de **protéines thérapeutiques** dédiées.

Le marché de ces biomédicaments a un taux de croissance annuel à deux chiffres. Actuellement, on dénombre 400 produits dans des phases cliniques avancées et plus de 150 déjà commercialisés. Cependant, il est aujourd'hui nécessaire d'augmenter

les capacités de bioproduction et d'en améliorer le rendement. Les coûts élevés de R&D et de production pourraient sinon limiter la pénétration du marché.

L'**industrie cosmétique** française bénéficie d'une image de qualité de renommée internationale. La progression des aides OSEO dans ce domaine est essentiellement liée à la demande croissante de produits contenant des principes actifs naturels, voire des produits « bio ». L'année 2008 a été marquée par la fin de la phase de pré-enregistrement des substances de plus de une tonne/an imposée par la directive européenne **REACH**. Plus de 100 000 substances ont été répertoriées. L'enjeu pour l'industrie de la cosmétique sera la reformulation des produits existants afin de tenir compte des exigences de cette réglementation, qui impose une garantie accrue de sécurité des substances chimiques.



© Getty Images / Chad Baker

FOCUS : les cellules iPS, outil de recherche et thérapie d'avenir

Les cellules **iPS** (*induced Pluripotent Stem cells*), sont obtenues par reprogrammation de cellules somatiques adultes différenciées. Elles sont très proches des cellules souches embryonnaires (même capacité à proliférer indéfiniment en culture ou à se différencier en n'importe quel type cellulaire), mais leur utilisation soulève moins de questions éthiques.

Depuis l'obtention de la première lignée humaine en novembre 2007, ces cellules suscitent le plus vif intérêt de la communauté scientifique internationale.

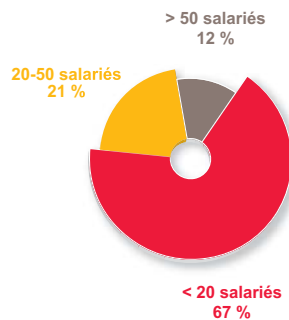
La méthode d'obtention des iPS évolue à une vitesse impressionnante. Initialement, la technologie était basée sur l'utilisation de vecteurs viraux, ce qui avait pour inconvénient d'introduire de façon permanente les transgènes et leur vecteur dans le génome humain. Aujourd'hui, il est possible d'obtenir ces cellules grâce à du matériel génétique qui est éliminé au fil des divisions cellulaires. Une équipe américaine a même réussi très récemment à obtenir des cellules iPS chez la souris grâce à l'introduction directe de protéines recombinantes. Outre la sécurité d'utilisation, cette nouvelle méthode présente l'avantage d'être plus simple et plus rapide que l'approche génétique et constitue un pas important vers l'utilisation de ces cellules en clinique. Des défis technologiques importants demeurent cependant dans la différenciation cellulaire spécifique, dans les moyens de délivrance et dans l'augmentation du rendement de production.

La **biologie de synthèse** est un secteur émergent qui vise à fabriquer ou modifier des systèmes biologiques et, *in fine*, à construire de nouveaux organismes biologiques. Déjà très présent aux Etats-Unis, mais encore peu développé en France, ce domaine fait appel à des compétences disciplinaires très variées (biologie, ingénierie, informatique, électronique, chimie...). L'objectif est de créer des organismes vivants et des fonctions n'existant pas dans la nature pour produire de nouveaux biomatériaux, des systèmes de détection chimiques et biologiques, des outils de décontamination, ou concevoir des nouveaux processus de production. Cette nouvelle discipline soulève de nombreuses questions éthiques quant au devenir des organismes vivants créés, à leurs interactions avec l'écosystème et plus particulièrement avec les êtres humains.

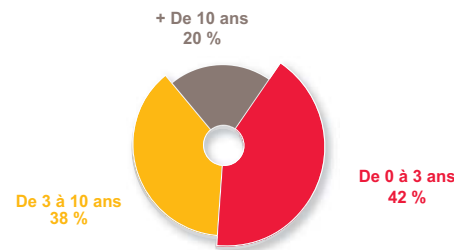
Répartition des entreprises aidées par taille et par âge

Les entreprises soutenues par OSEO sont souvent **jeunes** et de **petite taille** :

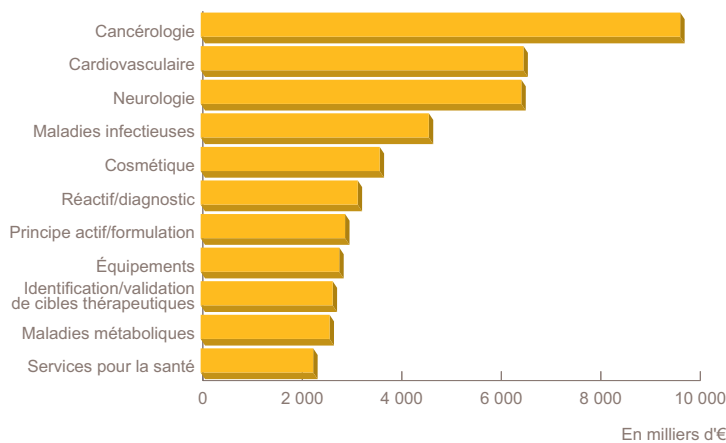
- près de 70 % du montant des aides ont été attribués à des entreprises de moins de 20 salariés ;
- près de 40 % des aides ont été attribuées à de très jeunes entreprises (âgées de moins de 3 ans). Au total, c'est 80 % des aides qui vont à des entreprises de moins de 10 ans.



▲ Répartition des tranches d'effectifs



▲ Répartition des classes d'âge



Répartition sectorielle et niveaux technologiques des projets

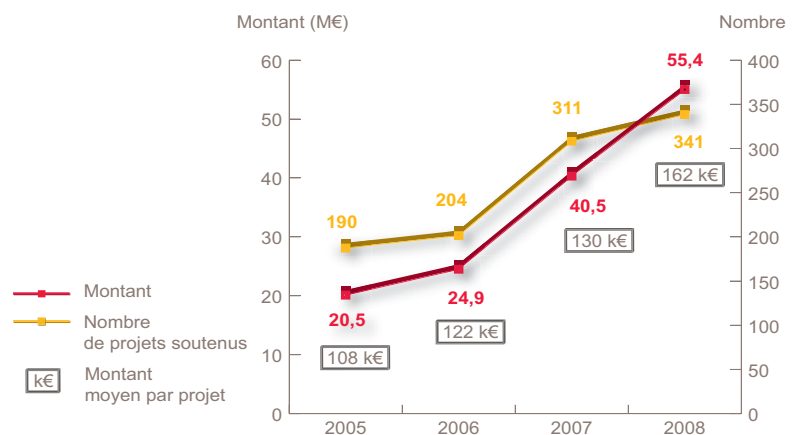
- Le domaine de la **cancérologie** représente 20 % du montant des aides accordées en 2008 dans le secteur « Pharma-Biotech ».
- Il est suivi par le domaine **cardiovasculaire** et celui de la **neurologie** qui représentent chacun 14 % des aides accordées.
- Le domaine cosmétique représente 8 % du montant des aides, mais concentre le plus grand nombre de projets (44).
- Le secteur « Pharma-Biotech » est très innovant : **près de deux tiers des montants ont en effet été attribués à des projets de rupture technologique**. Ces projets, longs et risqués, concernent principalement le développement de médicaments. À l'inverse, les projets du domaine cosmétique présentent souvent un risque technologique plus modéré et sont moins coûteux.

Évolution des interventions de 2005 à 2008

Au cours des quatre dernières années, plus de 1 000 projets ont été aidés pour un montant de 141 M€ dans le secteur « Pharma-Biotech ».

En 2008, le secteur « Pharma-Biotech » représente environ **13 %** du montant global des interventions d'OSEO.

On constate, par rapport à 2007, une **accélération importante du soutien d'OSEO aux PME innovantes** du secteur « Pharma-Biotech » en montant (+37 %) alors que l'augmentation du nombre de projets aidés est plus modérée. De ce fait, **le montant moyen d'aide par projet a augmenté de 25 %** (163 k€).





oseo.fr

